

İlaç Öncüsü Bazı Piridin Schiff Bazlarının Sentezi ve İndirgenmesi

Özlem Karakurt

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Temmuz 2008

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi 200419032 Numaralı Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

Synthesis of Some Drug Precursor Pyridine Schiff Bases and Their Reduced Derivatives

Özlem Karakurt

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Chemistry

July 2008

This work financially supported by research project Eskişehir Osmangazi University, 200419032

İlaç Öncüsü Bazı Schiff Bazlarının Sentezi ve İndirgenmesi

Özlem Karakurt

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Handan CAN SAKARYA

July 2008

ONAY

Organik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Özlem Karakurt'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “İlaç Öncüsü Bazı Piridin Schiff Bazları” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Handan CAN SAKARYA

İkinci Danışman :-

Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye : Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

Üye : Yrd. Doç. Dr. Handan CAN SAKARYA

Üye : Yrd. Doç. Dr. Erol AÇIKKALP

Üye : Yrd. Doç. Dr. Halil BERBER

Üye : Yrd. Doç. Dr. Deniz HÜR

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada süstitüe olmuş 2-amino-6-metilbenzotiyazol ile piridin-2-karbaldehit ve piridin-3-karbaldehitin toluen içindeki reaksiyonlarından Schiff bazları (6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin ve 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin) sentezlenmiştir.

Yine bu çalışmada, 2-amino-5,6-dimetilbenzotiyazol ve 2-amino-4-metilbenzotiyazol ile piridin-3-karbaldehitin toluen içindeki reaksiyonlarından Schiff bazları (5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin ve 4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin) sentezlenmiştir.

Reaksiyon koşulları referans (Vicini, P., et. al., 2003) ile aynıdır. Çözücü olarak benzen yerine toluen kullanılmıştır.

6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin, 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin, 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin ve 4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin yapılarının metanol içerisinde NaBH_4 ile indirgenmesi sonunda ürünler (6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin, 6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin, 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin ve 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin) sentezlenmiştir.

Sentezlenen maddelerin yapıları spektroskopik metotlarla (IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Piridin Schiff bazı, İndirgenmiş Schiff bazı, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, Elementel analiz

SUMMARY

In this study, 2-amino-6-methylbenzothiazol reacted with pyridine-2-carboxaldehyde and pyridine-3-carboxaldehyde in toluen to obtain Schiff bases of (6-methyl-N-(pyridin-2-ylmethylidene)-1,3-benzothiazol-2-amine and 6-methyl-N-(pyridin-3-ylmethylidene)-1,3-benzothiazol-2-amine) derivatives.

2-Amino-5,6-dimethylbenzothiazol and 2-amino-4-methylbenzothiazol reacted with pyridine-3-carboxaldehyde in toluen to obtain Schiff bases of (5,6-dimethyl-N-(pyridin-3-ylmethylidene)-1,3-benzothiazol-2-amine and 4-methyl-N-(pyridin-3-ylmethylidene)-1,3-benzothiazol-2-amine) derivatives.

The reaction conditions were the same as Vicini, P., et. al., 2003.

The products (6-methyl-N-(pyridin-2-ylmethyl)-1,3-benzothiazol-2-amine, 6-methyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,3-benzothiazol-2-amine, 5,6-dimethyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,3-benzothiazol-2-amine and 4-methyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-1,3-benzothiazol-2-amine) were synthesized by reduction (6-methyl-N-(pyridin-2-ylmethylidene)-1,3-benzothiazol-2-amine, 6-methyl-N-(pyridin-3-ylmethylidene)-1,3-benzothiazol-2-amine, 5,6-dimethyl-N-(pyridin-3-ylmethylidene)-1,3-benzothiazol-2-amine and 4-methyl-N-(pyridin-3-ylmethylidene)-1,3-benzothiazol-2-amine) with NaBH_4 in methanol.

The structures of synthesized derivatives were determined by spectroscopic methods (IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) and elemental analysis.

Key Words : Pyridine Schiff base, Reduced Schiff base, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, Elemental analysis.

TEŞEKKÜR

“İlaç Öncüsü Bazı Piridin Schiff Bazlarının Sentezlenmesi ve İndirgenmesi” konulu deneysel çalışma Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’ nde Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya’ nın danışmanlığı doğrultusunda ve ESOGÜ 200419032 numaralı projenin desteği ile yürütülmüştür.

Bu çalışma esnasında göstermiş olduğu yakın ilgi ve yardımlarından dolayı danışman hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya’ ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmaları boyunca yardımlarını esirgemeyen Dr. Kamuran Görgün’ e ve çalışmalar esnasında önemli yardımlarını gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yılmaz ve arkadaşım E. Vildan Burgaz’ a teşekkür ederim.

Ayrıca manevi desteklerini esirgemeyen babama, anneme, kız kardeşime ve eşim Erdem Karakurt’ a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. SCHIFF BAZLARI	3
2.1. Schiff Bazlarının Sentezi	3
2.2. Schiff Bazlarının Reaksiyonları	7
2.3. Schiff Bazlarının Önemi	13
3. SCHIFF BAZLARININ OLUŞUM MEKANİZMASI	14
4. PİRİDİN VE ÖZELLİKLERİ	15
4.1. Piridinin Fiziksel Özellikleri	16
4.2. Piridinin Asitliği ve Bazlığı	16
5. PİRİDİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	18
5.1. 1,5-Dikarbonillerin Kondenzasyonu	18
5.2. Hantzsch Sentezi	19
5.3. Bohlmann-Rahtz Sentezi	21
5.4. 1,3-Dikarbonillerden ve 3-Aminoenonlardan Sentezi	23
5.5. Kröhnke Annülasyonu	25
5.6. 1-Azadilenlerin Diels-Alder Reaksiyonuyla	26
5.7. Polidoymamış İminlerin veya Oksimlerin Elektrosiklizasyonu	26
6. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN VE PİRİDİNİN BİYOKİMYASAL ÖNEMİ	27
7. AMAÇ	32

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
8. DENEL BÖLÜM	33
8.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
8.2. Kullanılan Çözücüler	33
8.3. Kullanılan Cihazlar	33
8.4. Piridin Schiff Bazlarının Serisinde İsimlendirme	34
8.5. İndirgeme Sonucunda Oluşan Bileşikler Serisinde İsimlendirme	35
9. DENEYSEL ÇALIŞMA	36
9.1. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının Sentezi	36
9.2. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının Sentezi	37
9.3. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının Sentezi	38
9.4. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının Sentezi	39
9.5. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının NaBH ₄ İle İndirgenmesi	40
9.6. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının NaBH ₄ İle İndirgenmesi	41
9.7. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının NaBH ₄ İle İndirgenmesi	42
9.8. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının NaBH ₄ İle İndirgenmesi	43
10. SONUÇ VE TARTIŞMA	65
10.1. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının Sentezi, IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları ve Elementel Analizleri	65
10.2. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının NaBH ₄ İle İndirgenmesi, IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR Spektrumları ve Elementel Analizleri	69
11. KAYNAKLAR DİZİNİ	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Schiff bazlarının oluşum reaksiyonu	3
2.2. Schiff bazları oluşumunda su çıkışı	3
2.3. Karbonil bileşiklerine NH ₃ türevlerinin katılması	4
2.4. Azalaktonların NaOH ile reaksiyonu	4
2.5. Primer aminlerin platinlenmiş TiO ₂ ile reaksiyonu	5
2.6. TiO ₂ ' in ışınlanması	5
2.7. Aminden proton çıkışı	5
2.8. İminin amin ile kondenzasyon reaksiyonu	6
2.9. Aldehitlerin alkilasyonu	7
2.10. Kuaterner hidrazonyum tuzlarının etoksit iyonu ile reaksiyonu	8
2.11. Schiff bazlarının ketonlarla reaksiyonu	8
2.12. İki değerlikli maddelerin C=N bağına katılması	9
2.13. İminyum iyonlarının diazomentan ile reaksiyonu	9
2.14. Kükürt yilidlerinin iminler ile reaksiyonu	9
2.15. Fosfor yilidlerinin iminler ile reaksiyonu	10
2.16. C=N bağına HCN katılması	10
2.17. C=N bağı içeren maddelerin hidrolizi	10
2.18. Ketenlerin iminlere katılması	11
2.19. İminlerin α- haloesterler ile çinkolu ortamda hidrolizi	11
2.20. İminlerin α - haloesterler ile çinkolu ortamda hidrolizi 2	12
2.21. İminlere organometalik maddelerin katılması	12
3.1. Schiff bazının oluşum mekanizması	14
4.1. Piridinin orbitallerindeki elektron dizilişi	15
4.2. Piridinin hidrojen bağı yapması	16
4.3. Piridinin asitliği ve bazlığı	17
4.4. Piridinden piridinyum tuzlarının oluşumu	17

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
5.1.	1,5-Dikarbonillerin kondenzasyonu	18
5.2.	1,5-Dikarbonillerin kondenzasyonu 2	18
5.3.	1,5-Dikarbonillerin kondenzasyonu 3	19
5.4.	Hantzsch sentezi	19
5.5.	Hantzsch sentezi 2	20
5.6.	Hantzsch piridinlerin iki basamaklı sentezi	21
5.7.	Bohlmann-Rahtz sentezi	21
5.8.	Bohlmann-Rahtz sentezi 2	22
5.9.	Bohlmann-Rahtz sentezi 3	23
5.10.	1,3-Dikarbonillerden ve 3-Aminoenonlardan sentezi	23
5.11.	1,3-Dikarbonillerden ve 3-Aminoenonlardan sentezi 2	24
5.12.	1,3-Dikarbonillerden ve 3-Aminoenonlardan sentezi 3	24
5.13.	Kröhnke annülasyonu	25
5.14.	Kröhnke annülasyonu 2	25
5.15.	1-Azadilenlerin Diels-Alder reaksiyonu	26
5.16.	Polidoymamış iminlerin veya oksimlerin elektrosiklizasyonu	26
6.1.	Aromatik aminler	28
6.2.	NAD ⁺ ve NADH etkileşmesi	29
8.1.	Piridin Schiff bazlarının serisinde isimlendirme	34
8.2.	İndirgeme sonucunda oluşan bileşikler serisinde isimlendirme	35

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
9.1. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff bazının ¹ H-NMR spektrumu	44
9.2. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff bazının ¹³ C-NMR spektrumu	45
9.3. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹ H-NMR spektrumu	46
9.4. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹³ C-NMR spektrumu	47
9.5. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹ H-NMR spektrumu	48
9.6. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹³ C-NMR spektrumu	49
9.7. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹ H-NMR spektrumu	50
9.8. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹³ C-NMR spektrumu	51
9.9. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹ H-NMR spektrumu	52
9.10. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹³ C-NMR spektrumu	53
10.1. Sentezlenen piridinli benzotiyazol Schiff bazlarının molekül yapıları	66
10.2. Piridinli benzotiyazol Schiff bazlarının İndirgenmiş Ürünlerinin molekül yapıları	69

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
10.1. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının (20, 21, 22, 23) IR (KBr) Spektrum Verileri	67
10.2. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının İndirgenmiş Ürünlerinin (24, 25, 26,27) IR (KBr) Spektrum Verileri	70
10.3. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazının (21) ¹ H-NMR Spektrum Verileri	74
10.4. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazının (21) ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	75
10.5. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının İndirgenmiş Ürünlerinin (24, 25, 26, 27) ¹ H-NMR Spektrum Verileri	76
10.6. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının İndirgenmiş Ürünlerinin (24, 25, 26, 27) ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
pH	Hidronyum iyonu derişiminin eksi logaritması
pK _a	Asitlik sabiti
pK _b	Bazlık sabiti
λ	Dalga boyu uzunluęu (nm)
δ	Kimyasal kayma (ppm)
ν	Dalga sayısı (cm ⁻¹)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
et. al.	Ve dięerleri
v.b.	Ve benzerleri
mmol	Milimol
ml	Mililitre
g	Gram
mm ³	Milimetre
Hz	Hertz
E.N.	Erime noktası
I.T.K.	İnce tabaka kromotografisi
IR	Infrared (kırmızı ötesi)
DMSO	Dimetilsülfoksit
s	Singlet
d	Dublet
t	Triplet
¹ H-NMR	¹ H Nükleer magnetik rezonans
¹³ C-NMR	¹³ C Nükleer magnetik rezonans
UV	Ultraviyole (mor ötesi)
THF	Tetrahidrofur
NAD ⁺	Nikotinamit adenin dinükleotit
NADH	Nikotinamit adenin dinükleotit dehidrojenaz

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Schiff bazları, aldehit ve ketonların primer aminlerle verdiği kondenzasyon ürünleridir. Bu reaksiyonlar sonucu meydana gelen karbon-azot çift bağına (-C=N-) azometin veya imin bağı adı verilir.

1869 yılında ilk kez Alman Kimyager H. Schiff tarafından sentezlenen Schiff bazları, 1930' larda, Pfeiffer (Pfeiffer, et. al., 1932) tarafından ligand olarak kullanılmıştır. Bu tarihe kadar ligand olarak sadece (CN⁻, NH₃, C₂O₄²⁻) gibi küçük moleküller kullanıldığından, böylesine büyük moleküller ilginç birer ligand olarak kabul edilmiş ve pek çok metalle Schiff bazı kompleksleri hazırlanmıştır. Günümüzde ise Schiff bazlarının koordinasyon bileşikleri kimyagerler tarafından çok çalışılan bir konu haline gelmiştir. Yüklü veya yüksüz grupların meydana getirdiği ligandlar merkez atomuna donör atomlarla bağlanarak koordinasyon bileşiklerini meydana getirirler ve Schiff bazı ligandları, yapılarında bulunan donör atomların sayısına bağlı olarak etkin bir şelat grubu oluştururlar. Bu özellikler kompleks bileşikler vermelerini kolaylaştırmaktadır. Bunun yanında Schiff bazları hazırlanırken ligand olarak azometin bağına komşu, orto pozisyonunda -OH, -SH, -NH₂ gibi grupların bulunmasına dikkat edilir. Bu gruplar katyonla birlikte altılı halkalar oluşturdukları için dayanıklı kompleksler meydana getirirler (Patai, S., 1970).

1979' da yapılan bir çalışmada 2-aminopiridin, anilin, antranilik asit, o-aminofenol ve m-aminofenol' ün salisilaldehit ile oluşturdukları Schiff bazlarının asitlik sabitleri % 50 (v/v) alkol-su ortamında ve 30⁰C' de ölçülmüştür. Söz konusu Schiff bazlarının oluşum eğrilerinden yararlanılarak imin protonunun ve fenolik protonun basamaklı olarak dissosiyasyon oldukları bulunmuştur (Bera, C.R., 1979).

Kimyadaki farklı kullanım alanları nedeniyle böyle moleküllerin asitlik sabitleri önemlidir. Asitlik sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerlik durumu, elde edilmesi ve oluşabilecek reaksiyonlar arasında yakın bir ilgi vardır. Asidik veya bazik özelliğe sahip bir molekülün stereokimyasal yapısının belirlenmesinde ve konformasyonel analizlerde asitlik sabitlikleri kullanılmaktadır. Aynı zamanda, organik reaksiyonlarda elektrofilik ve nükleofilik atağın yönü, kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı

ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında bilgiler verirler (Brown, H.C., 1985).

Bu çalışmada, piridin-2-karbaldehit, piridin-3-karbaldehit ile 2-amino-6-metilbenzotiyazol' ün reaksiyonundan Schiff bazları sentezlenmiş, sentezlenen Schiff bazlarının yapıları IR ve $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ve elementel analizleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Yine bu çalışmada, 2-amino-5,6-dimetilbenzotiyazol, 2-amino-4-metilbenzotiyazol ile piridin-3-karbaldehit' in reaksiyonundan Schiff bazları sentezlenmiş, sentezlenen Schiff bazlarının yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ve elementel analizleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmada sentezlenen Schiff bazları indirgeyici ajan olan NaBH_4 kullanılarak indirgenmiştir. Elde edilen ürünlerin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ve elementel analizleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

BÖLÜM 2

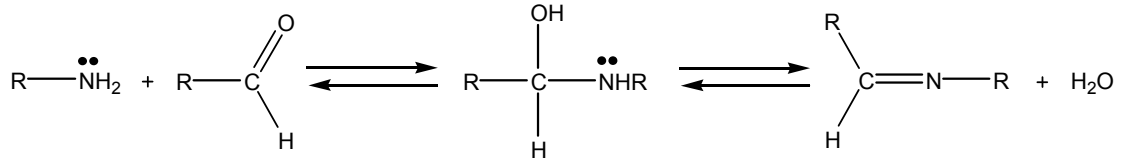
SCHIFF BAZLARI

2.1. Schiff Bazlarının Sentezi

Primer aminlerin, aldehitler ve ketonlar ile reaksiyonu Schiff bazları (iminler) olarak bilinen maddeleri verirler.

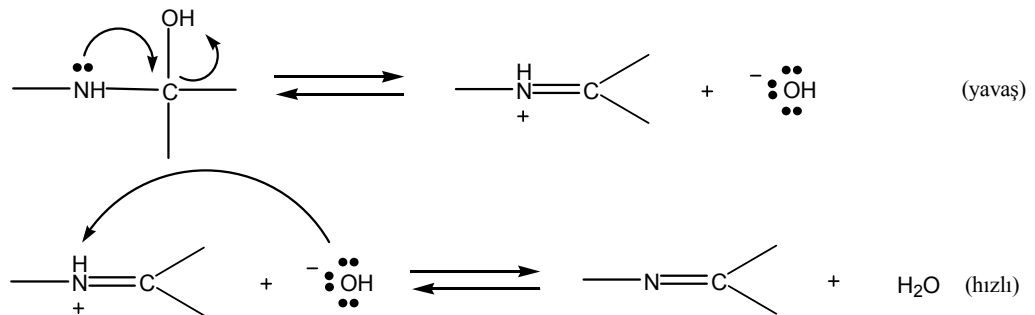
Azota bağlı hidrojen içeren iminlerin tersine bu iminler izole edilebilecek kadar kararlıdır. Ancak, pek çok durumda karbonda veya azotta en azından bir aril grubu bulunmadıkça, hızlı bir şekilde bozunmaya veya polimerizasyona uğrarlar. Reaksiyonlarının verimi oldukça yüksektir (Dayagi, S. and Degani, Y., 1970; Salomao, 1966; Layer, 1963).

Schiff bazlarının oluşum mekanizmaları aldol reaksiyonlarına çok benzer (Farrar, W.N., 1963).



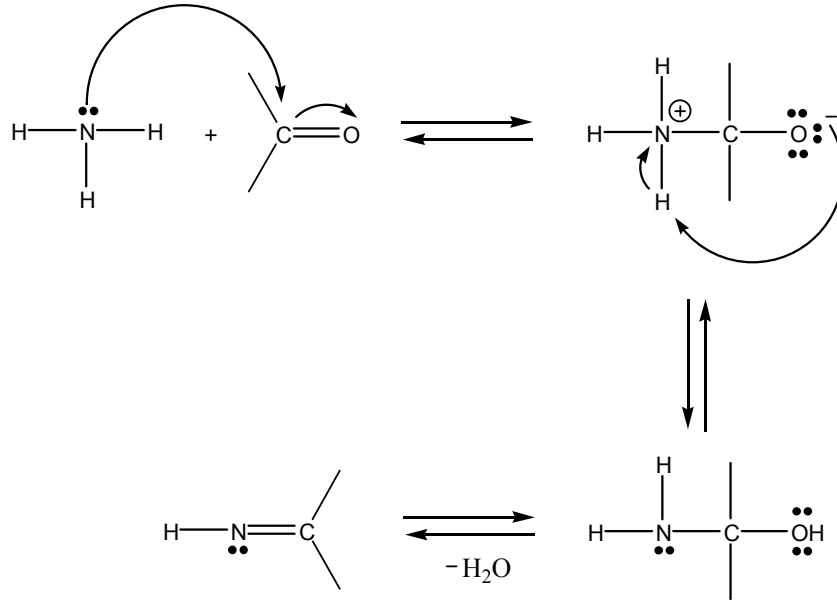
Şekil 2.1.

Katılmadan sonra su çıkışı ile reaksiyon tamamlanır. Reaksiyonun pH'sı 3 ile 5 arasında genellikle hızlıdır. Asitliğin artması (pH < 3) durumunda amin azotu protonlanarak nükleofilik özelliğini yitireceği için reaksiyon hızını azaltır veya asitliğin azalması (pH < 5) durumunda ^-OH grubu iyi çıkıcı grup olmayacağı için reaksiyonun hızını azaltır.



Şekil 2.2.

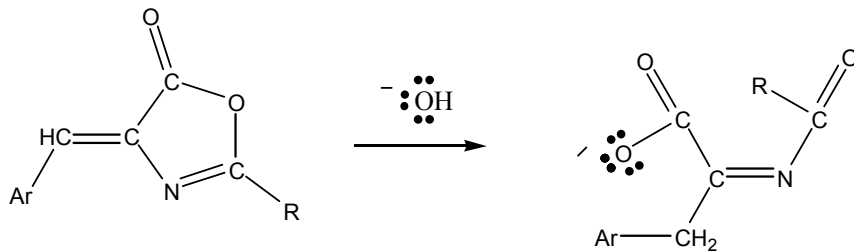
Karbonil maddelerine NH_3 türevlerinin katılması iminleri verir. Aldehit ve ketonlar NH_3 türevleri ile aşağıdaki genel mekanizma üzerinden reaksiyonlar verirler;



Şekil 2.3.

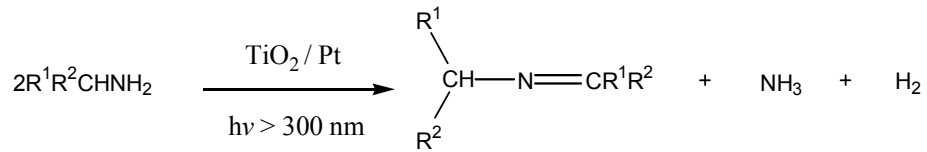
İminler pekçok biyokimyasal reaksiyonda da önemlidirler. Çünkü pekçok enzim, imin bağıını oluşturmak üzere aldehit veya keton ile aminoasitin amino grubunu kullanır (Solomons, T.W.G., 1990).

Azalaktonların NaOH ile reaksiyonu, karşı geldiği Schiff bazını verir (March, J., 1977).



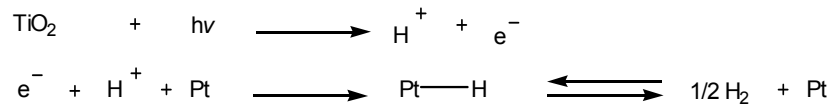
Şekil 2.4.

Platinlenmiş TiO_2 ' in saflaştırılmış asetonitril çözeltisindeki süspansiyona aromatik primer veya alifatik primer aminlerin eklenmesi ve sonuçta oluşan tüm çözeltinin yüksek basınçlı Hg lambası ile ($\lambda > 300\text{nm}$) oda sıcaklığındaki reaksiyonu sonunda Schiff bazları, H_2 ve NH_3 ' in oluştuğu tespit edilmiştir.



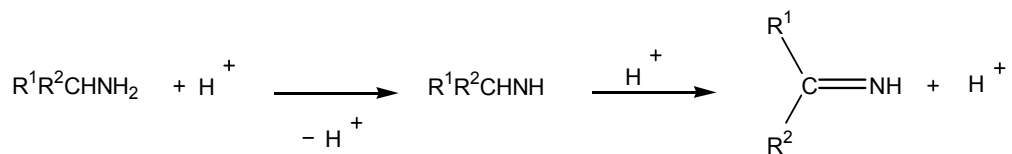
Şekil 2.5.

Işınlanmadan önce çok az miktar suyun (5 mm^3) eklenmesinin verimi arttırdığı rapor edilmiştir. Bu H_2 ' nin kısmen çözeltideki sudan kaynaklandığı ve/veya geri kalan H_2O ' un TiO_2 yüzeyine absorblanmasından kaynaklanacağını belirtir. TiO_2 parçacıkları içinde oluşturulan elektronun H^{++} i H_2 ' ye indirgeme özelliği vardır (Pt).



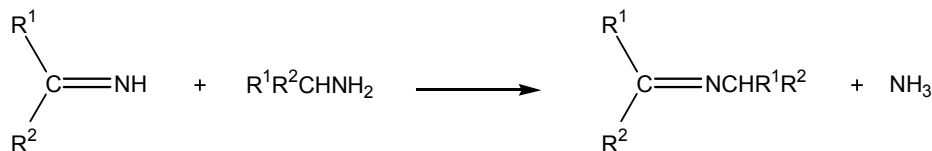
Şekil 2.6.

Oluşturulan H^+ (pozitif boşluk) eşanlı bir şekilde amini proton çıkışı ile imine oksitler.

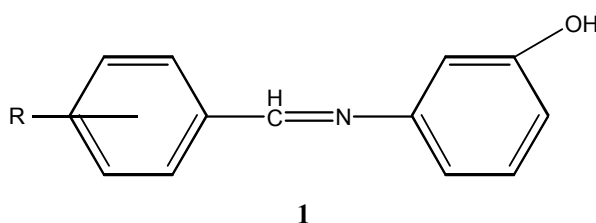


Şekil 2.7.

Oluşan imin başlangıç amini ile kondenzasyona uğrar ve Schiff bazını verir (Ohtani,B., Osaki, H., 1985).



Şekil 2.8.



R= 3-MeO

2-OH % 61.3 e.n. = 131-132⁰C

4-OCH₃ % 82.2 e.n. = 122-123⁰C

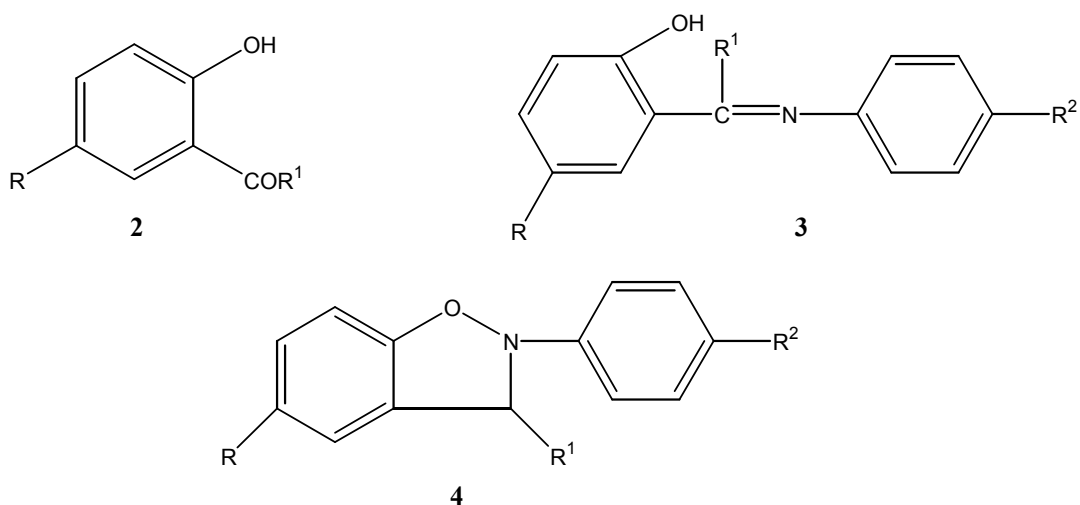
4-CH₃ % 70.5 e.n. = 95-96⁰C

4-Me₂N

Bu Schiff bazları (**1**) sentezlenmiştir (Katiyar, et. al., 1969).

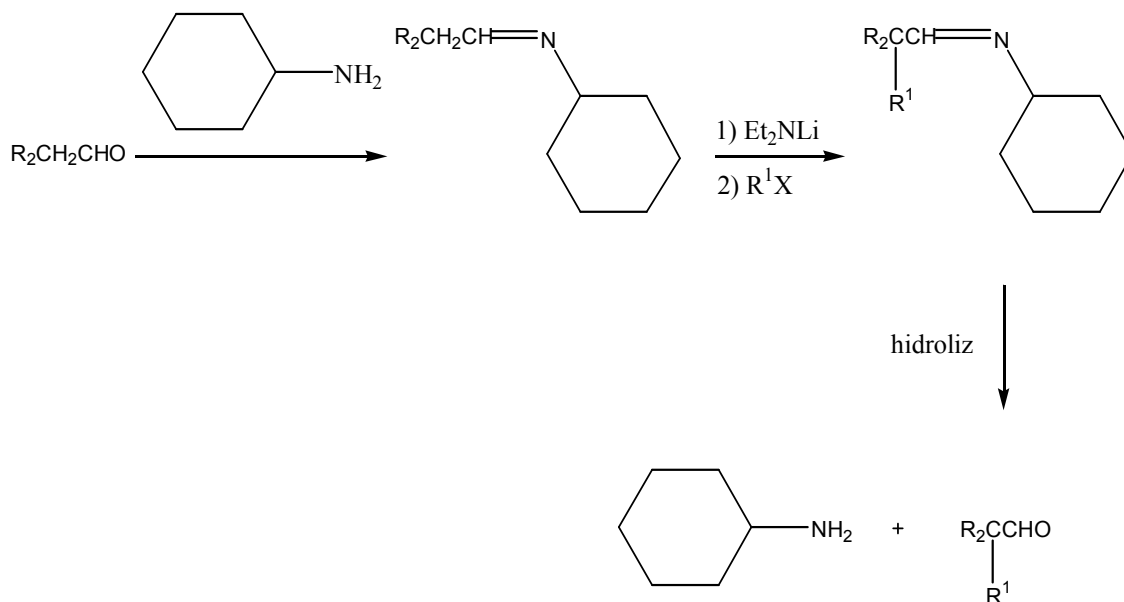
Benzilidenanilin, salisilidenanilin ve p-dimetilaminobenzilden anilin, nitrobenzen ve karşı geldiği aldehitin kurşun elektrotun elektrokimyasal reaksiyonundan sentezlendiği bildirilmiştir. Reaksiyon için akım verimliliği % 47.8-62.9 arasında değişmiştir. Oluşan maddeler IR ile karakterize edilmiştir (Sharma, N. and Zutshi, K., 1988).

Açıl hidroksi benzenlerin (2, R=Me, Cl, R¹=Me, R=R¹=H) 4-R²C₆H₄NH₂ ile (R²=H, OMe) reaksiyonu hidroksi benzilden anilinleri (3,R=Me, Cl, R¹=Me R²=H; R=R¹=H, R²=OMe) vermiştir. Bu DMSO-I ile halkalı bileşik (**4**)'ü % 40-75 verimle oluşturmuştur (Lokhande,P.D.;Ehiya,B.J. 1991).



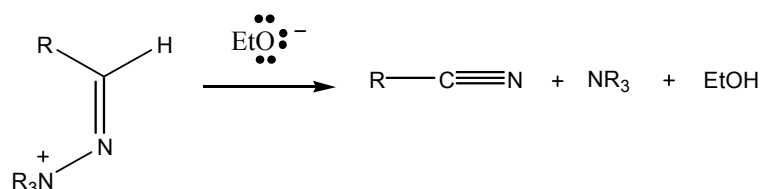
2.2. Schiff Bazlarının Reaksiyonları

Aldehitlerin doğrudan alkilasyonu mümkün değildir. Çünkü aldehitin bazik ortamdaki reaksiyonu hızlı aldol kondenzasyonu verir. Aldehitler bir tane α - hidrojeni içerdikleri zaman faz-transfer katalizörü kullanarak alkilenebilirler (Dietl and Brannack, 1973; Doesterhoff, and Vander Gen, 1974).



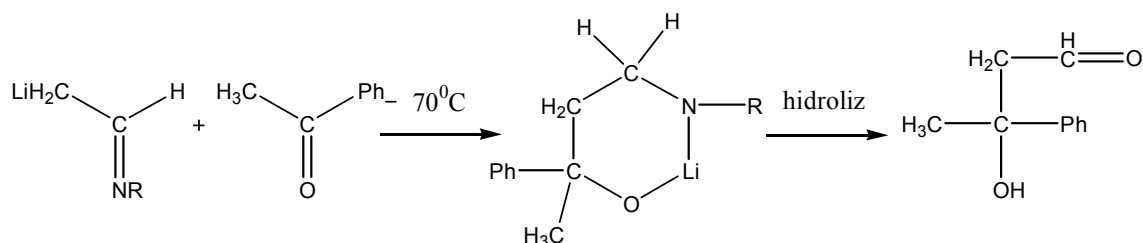
Şekil 2.9.

Kuaterner hidrazonyum tuzları, etoksit iyonu ile reaksiyona girince de nitrili verirler (Smith, R.F. and Walker, L.E., 1962; Grandberg, I.I., 1964; Grundon, M.F. and Scott, M.D., 1964; Loffe, and Zelenina, 1968; Smith, R.F., et. al., 1966).



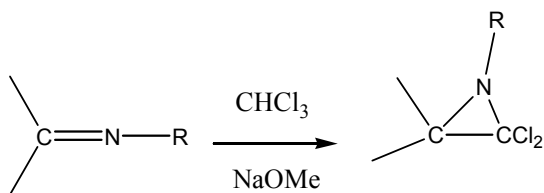
Şekil 2.10.

Diizopropillityumaminli ($\text{LiN}(\text{izo-pr})_2$) ortamda Schiff bazlarının α -karbonunun, ketonun karbonil grubuna saldırması mümkün kılınabilir. Diizopropillityumamin ($\text{LiN}(\text{izo-pr})_2$) baz olarak davranır (Wittig, Frommeld, and Suchenek, 1966; Wittig, and Reiff, 1968; Wittig, 1967; Wittig, and Hesse, 1971).



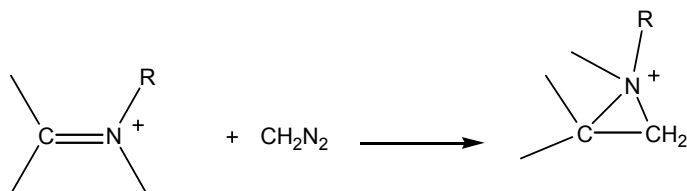
Şekil 2.11.

İki değerlikli maddelerin $\text{C}=\text{N}$ bağına katılması aziridinleri verir (Kirmse, W., 1971; Braylants, A. and Feytmants-de Medicis, E., 1970; Muller, L.L. and Hameer, J., 1967). Örnek olarak diklorokarbenin katılması verilebilir (Fields, E.K. and Sandri, J.M., 1959; Seyferth, Tranich, and Shih, 1974).



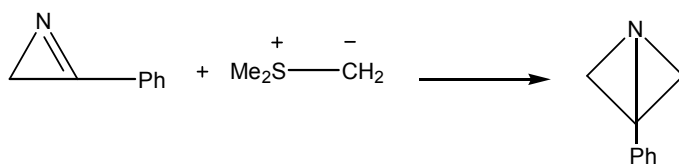
Şekil 2.12.

İminyum iyonları diazometan ile reaksiyona girince, kuaterner aziridinyum tuzları oluşur (Leonard, N.J., et. al., 1963).



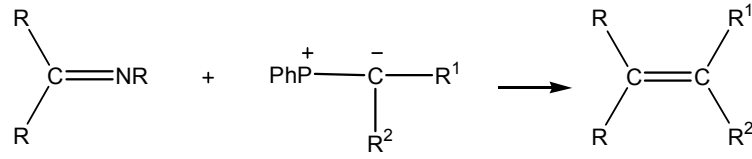
Şekil 2.13.

Reaksiyon kükürt yilidleri ile de olabilir (Hortman, A.G. and Robertson, D.A., 1963; Corey and Chaykovsky, 1965).



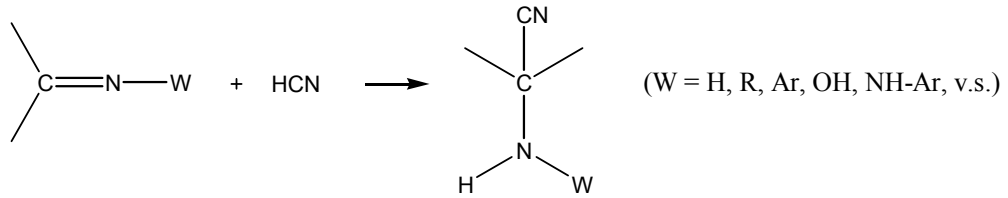
Şekil 2.14.

Fosfor yilidleri, iminlerle reaksiyona girerek karşı geldikleri alkeni oluştururlar (Bestmann, H.J. and Seng, F., 1965).



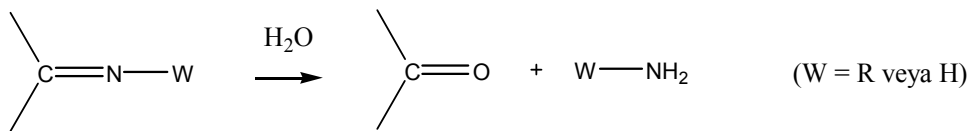
Şekil 2.15.

C=N bağına HCN katılması aşağıdaki reaksiyonla gösterilebilir (Stamhuis, E.J. and Maas, W., 1965; Maas, Janssen, Stamhuis, and Wynberg, 1967; Sollenberger, and Martin, 1970; Stamhuis, 1969).



Şekil 2.16.

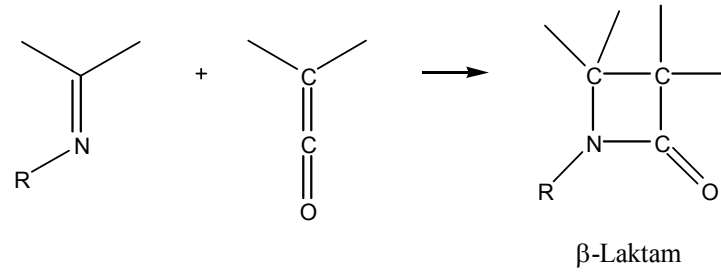
C=N bağı içeren maddeler, karşı geldikleri aldehit veya ketona hidroliz olurlar.



Şekil 2.17.

İminler için (W=R veya H) hidroliz kolaydır ve su ile yapılır. (W=H) durumunda imin, izolasyon için nadiren kararlıdır. Ancak hidroliz imin izole edilmeden reaksiyon ortamında gerçekleştirilir. Schiff bazlarının (W=Ar) hidrolizi daha zordur ve asidik veya bazik katalizöre gereksinim vardır. C=N bağı kırılmak üzere başka reaktiflerde kullanılır (March, J., 1977).

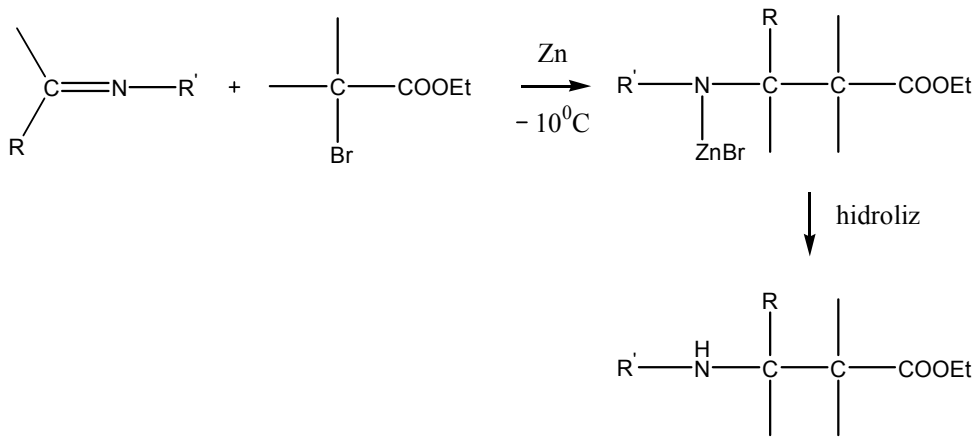
Ketenler, iminlere katılarak β-laktamı verirler (Mukerjee, A.K. and Srivastava, R.C., 1973; Ulrich, 1969).



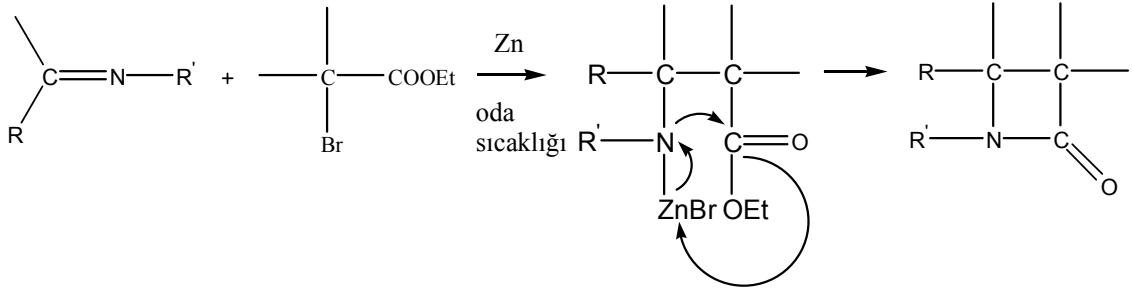
Şekil 2.18.

Reaksiyonlar genelde $R_2C=C=O$ tipindeki ketenlerle gerçekleştirilmiştir. $RCH=C=O$ tipindeki ketenler, reaksiyon ortamında oluşturulmadıkça başarıyla uygulanmaz.

İminler, α -haloesterlerle $-10^0C'$ de çinkolu ortamda hidrolizden sonra, β -aminoesteri verirler (Gilman and Speeter, 1943). Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirildiğinde karşı gelen β -laktam oluşur (Dardoize, F., et. al., 1972, 1973; Dardoize, F. and Gaudemar, M., 1974).

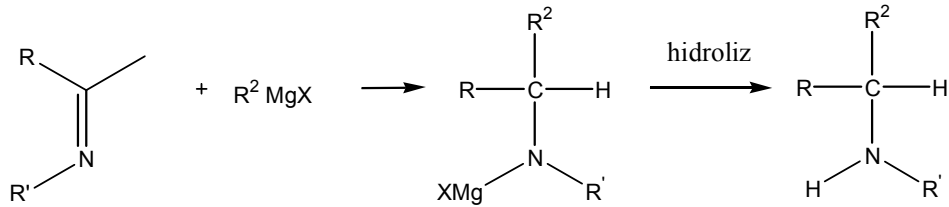


Şekil 2.19.



Şekil 2.20.

İminlere organometalik maddeler de katılabilir.



Şekil 2.21.

Aldiminler, Grignard reaktifi ile reaksiyona girince sekonder amini verirler (Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., 1954). Ketiminler genelde, katılma yerine indirgenmeye uğrarlar. Organolityum maddeleri ise hem ketimin hem de aldiminlerle normal katılma reaksiyonu verirler (Huet, 1964). Pek çok diğer C=N sistemi içeren maddeler Grignard reaktifi ile normal katılma reaksiyonu verirler. Alkilyum maddeleri dihidro-1,3-oksazinin, C=N bağına katılma yaparlar (Meyers, A.I. and Adickes, H.W., 1969). Daha sonra da hidroliz olurlar.

İminyum tuzları ise alkil katılması ile tersiyer amini verirler (Stamhuis, E.J. and Maas, W., 1965; Maas, Jansen, Stamhuis, and Wynberg, 1967; Sollenberger, and Martin, 1970; Stamhuis, 1969).

Gem-ditiyoller, iminlerin H₂S ile reaksiyonundan elde edilirler (Magnusson, B., 1962;1963). Burada imin izole edilmez. Aldehit veya keton NH₃ yada aminli ortamda H₂S ile muamele edilir (Jentzsch, J., et. al., 1962).

İminler, Schiff bazları, hidrazonlar ve diğer C=N bağı içeren maddeler NaBH₄, Na-EtOH, hidrojen-katalizör ve diğer indirgeyici ajanlarla indirgenebilir (Rylander, P.N., 1967).

2.3. Schiff Bazlarının Önemi

Piridin içerikli makromoleküller yüksek antiviral etkili ilaçlarla kullanılan bileşiklerdir. (Kuz'min, V.E., et. al., 2000; Kuz'min, V.E., et.al., 2002).

Hantzsch piridin yöntemiyle sentezlenen 1,4-dihidropiridinler kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaç öncüsü bir maddedir. (Bossert, F., et. al., 1981).

Piridin halkası içeren Schiff bazları biyolojik sistemlerdeki önemli rollerinden dolayı çok ilgi gören bileşiklerdir (Kalen, R.G., et. al., 1985). Ayrıca bu bileşikler metaller için analitiksel reaktif ve ateş düşürücü olarak kullanılır (Geary, W.J., et. al., 1962; Parashar, R.K., et. al., 1988).

İndol, pirimidin, piridin, kinolin gibi heterosiklik bileşikler doğal, sentetik bileşiklerin büyük kısmını oluştururlar ve biyolojik sistemlerde çok önemli rol oynarlar (Sundberg, R.J.; Katritzky, A.R., et. al., 1996).

Schiff bazları biyolojik olaylarda önemli rol oynayan gruplar içeren bileşiklerdir. Örneğin rodopsin, halorodopsin de bir Schiff bazı oluşturan lizinin NH₂ grubuyla peptit bağı oluşturur. Bu yüzden Schiff bazları triptofan sentaz, transaminaz ve transketolaz gibi çeşitli enzimlerde gözlenirler (Streyer, L., 1995; Rajakantoania, V., et. al., 2000).

Isatin (indol-2,3-dion), Schiff bazı ve Mannich bazları antibakteriyel, antifungal ve anti HIV aktivite göstermişlerdir (Daisley, R.W. and Shah, V.K., 1984; Piscopo, E., et. al., 1981; Pandeya, S.N., et. al., 1998).

Schiff bazları yapılarındaki donör atom sayısına bağlı olarak multidentat ligand olarak davranış gösterebilirler. Eğer azometin bağına orto konumunda OH veya SH grupları varsa metallerle 6 üyeli halka oluştururlar (Huili, C. and Chang, T.C., 1991).

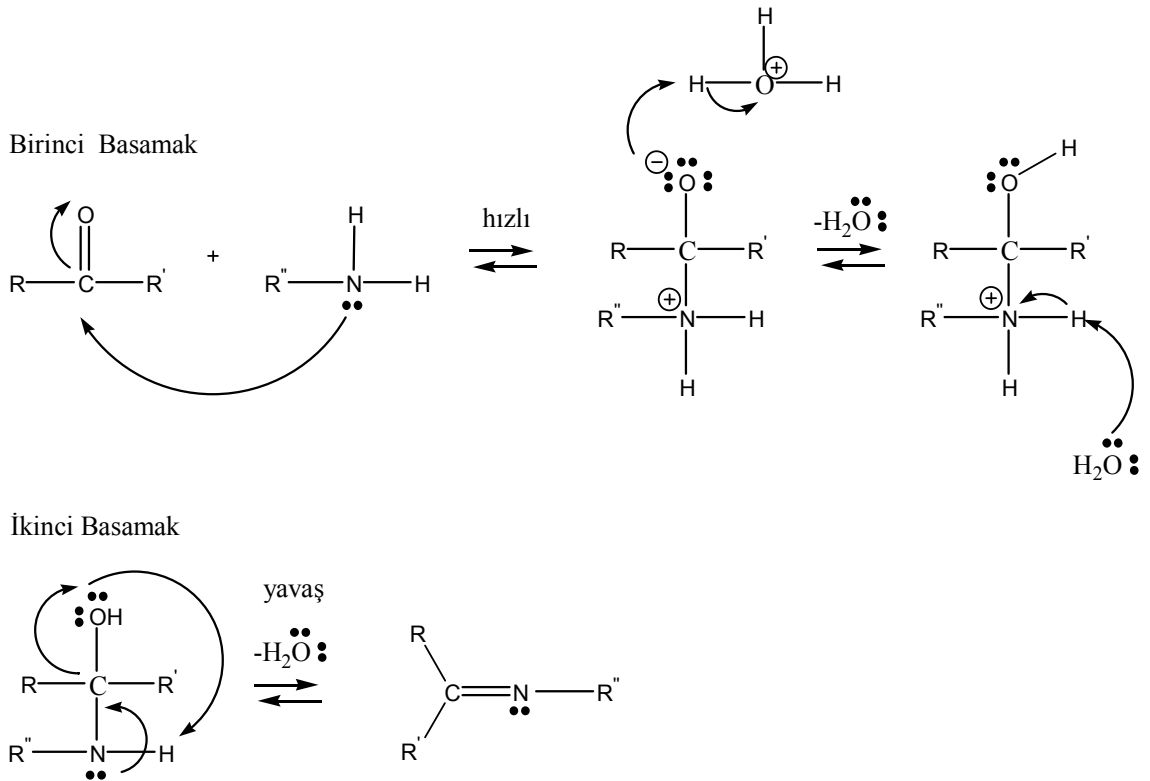
BÖLÜM 3

SCHIFF BAZININ OLUŞUM MEKANİZMASI

Schiff bazı oluşum reaksiyonları iki basamaklı bir mekanizma üzerinden meydana gelir. Birinci basamak, aldehitteki karbonil grubuna protonlanmamış amino grubunun katılmasıyla bir tetrahedral karbonilamin ara ürünü oluşmasıdır. İkinci basamak ise azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanmasıdır.

Birinci basamak, genellikle asidik çözeltilerde meydana gelir. Bu nedenle imin eldesi ortam pH' sına bağımlı bir reaksiyondur. Çözelti çok asidik olursa, amin derişimi ihmal edilecek kadar azalır. Böyle olduğunda, normalde hızlı olan katılma basamağı yavaşlar ve tepkime dizisinde hız belirleyen basamak haline gelir.

Sekonder aminlerle aldehitler arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda da imin elde edilebilmektedir. Bunlar kuarterner (dördüncül) azot atomu içerdiğinden iminyum tuzları olarak da isimlendirilirler (Fessenden R.J., Fessenden J.S., 1990).

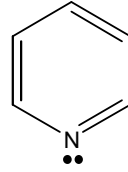


Şekil 3.1.

BÖLÜM 4

PİRİDİN VE ÖZELLİKLERİ

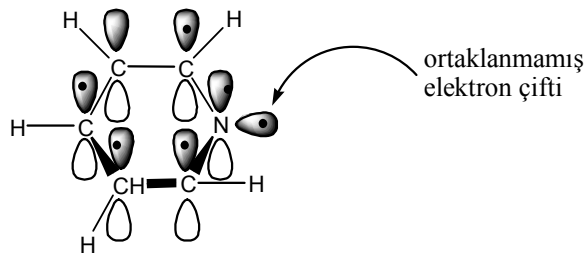
Altı üyeli heterohalkalı bileşiklerden yalnızca azot taşıyanlar kararlı aromatik bileşiklerdir.



5

Piridin

Piridin (5)' in yapısı benzeninkine benzer. Burada halka beş karbon ve bir azot atomu içerir ve düzlemseldir. Halka atomları sp^2 hibritleşmesi yapmışlardır ve p orbitallerinde aromatik pi bulutuna katılan birer elektron taşırlar. Benzen ile piridin (5) arasındaki farka bakacak olursak benzen simetriktir ve polar değildir. Piridin (5) ise elektronegatif azot atomu taşır ve polardır. Benzen ve piridin (5)' in orbital gösterimi benzerdir. Azot atomu karbon atomuna benzer şekilde sp^2 hibritleşmesi yapmıştır. Ayrıca azot üzerinde halka düzlemine dik bir elektron içeren p orbitali bulunur (Uyar, T., 2005).



Piridin'in orbitallerindeki elektron dizilişi

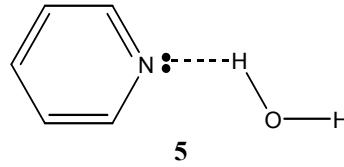
5

Şekil 4.1.

Böylece azot halka düzleminin üstündeki ve altındaki aromatik pi elektron bulutunu oluşturan altı elektronu, bir elektronla katkıda bulunur. Diğer taraftan azottaki ortaklanmamış elektron çifti halka düzleminde (aşağı yukarı CH bağları gibi) bir sp^2 düzleminde bulunur (Uyar, T., 2005).

4.1. Piridin'in Fiziksel Özellikleri

Piridin (**5**), bağlanmadaki (bağ düzenindeki) benzerlikten dolayı biçim olarak benzene benzer. Piridin (**5**) düzlem yapıda olup geometrik şekli aşağı yukarı düzgün altıgendir. Aromatik özellik gösterdiği için katılma tepkimelerinden çok yer değiştirme tepkimeleri verme eğilimine sahiptir. Fakat piridin (**5**)'de karbon yerine azot atomunun geçmesi özelliklerinden birçoğunu değiştirir. Benzen gibi organik çözücülerin birçoğuyla karışabilir. Fakat benzenin tersine suyla tamamen karışır. Bu durumun bir nedeni, piridin (**5**)'in hidrojen bağı yapabilmesidir (Uyar, T., 2005).



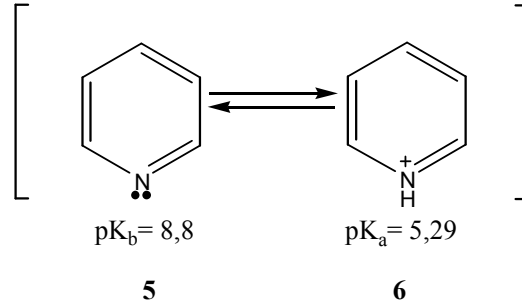
Şekil 4.2.

Diğer bir neden piridin (**5**)'in benzenden daha polar olmasıdır. Azot atomu karbona göre daha iyi bir elektron çekicidir. Bundan dolayı elektronlar halkadaki karbonlardan azota doğru kayar, azot kısmen elektronegatifleşirken halkadaki karbonlar kısmen pozitifleşir (Uyar, T., 2005).

4.2. Piridin'in Asitliği ve Bazlığı

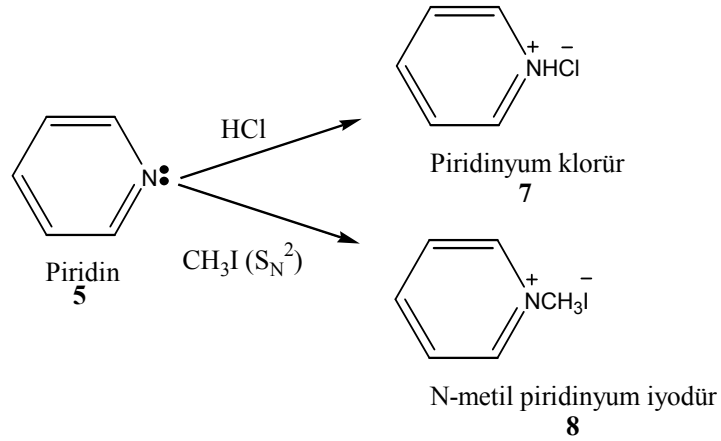
Piridin (**5**) ikincil amin olup zayıf bir bazdır ($pK_a=5,29$). Piridin (**5**)' in bazlığı alifatik aminlerinkinden çok daha zayıftır. Bunun başlıca nedeni azotun farklı şekillerde melezleşmesinde yatar (piridin (**5**) de sp^2 , alifatik aminlerde sp^3) (Uyar, T., 2005).

Piridin (**5**)' de azot üzerindeki sp^2 melez orbitalinin s karakteri (0,33 s), alifatik aminlerden (0,25 s) daha büyük olduğundan bu orbitaldeki elektron çifti azot çekirdeğine daha yakın tutulması sonucu bazlığın azalması anlamına gelir (Uyar, T., 2005).



Şekil 4.3.

Piridin (**5**) kuvvetli asitlerle tepkimeye girerek piridinyum tuzlarını (**6**) oluşturur (Uyar, T., 2005).



Şekil 4.4.

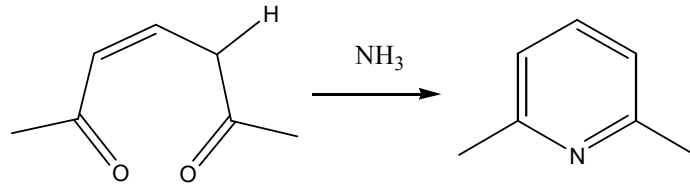
Bundan dolayı piridinyum klorür (**7**) asit açığa çıkaran tepkimelerde sıkça asit uzaklaştırıcısı olarak kullanılır (Uyar, T., 2005).

BÖLÜM 5

PİRİDİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

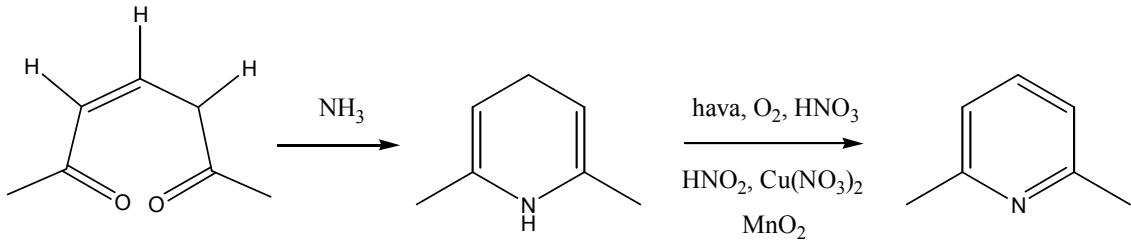
5.1. 1,5-Dikarbonillerin Kondensasyonu

Amonyak ile 2,3-en-1,5-dionun kondensasyonu en basit bir yaklaşımdır (Kelly and Liu, 1985).



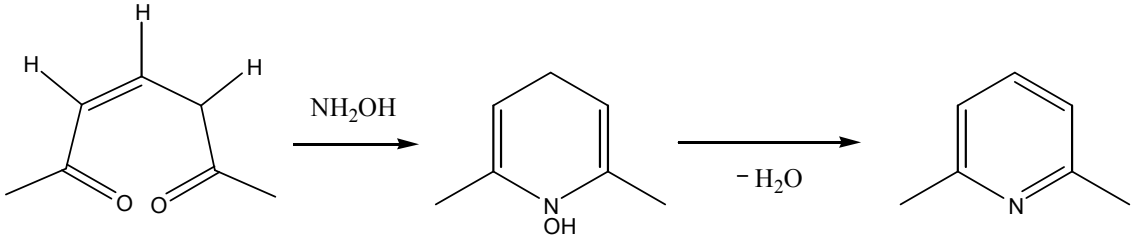
Şekil 5.1.

Diğer basit bir yaklaşım, 1,5-dionun kondensasyonunu oksitleme izler.



Şekil 5.2.

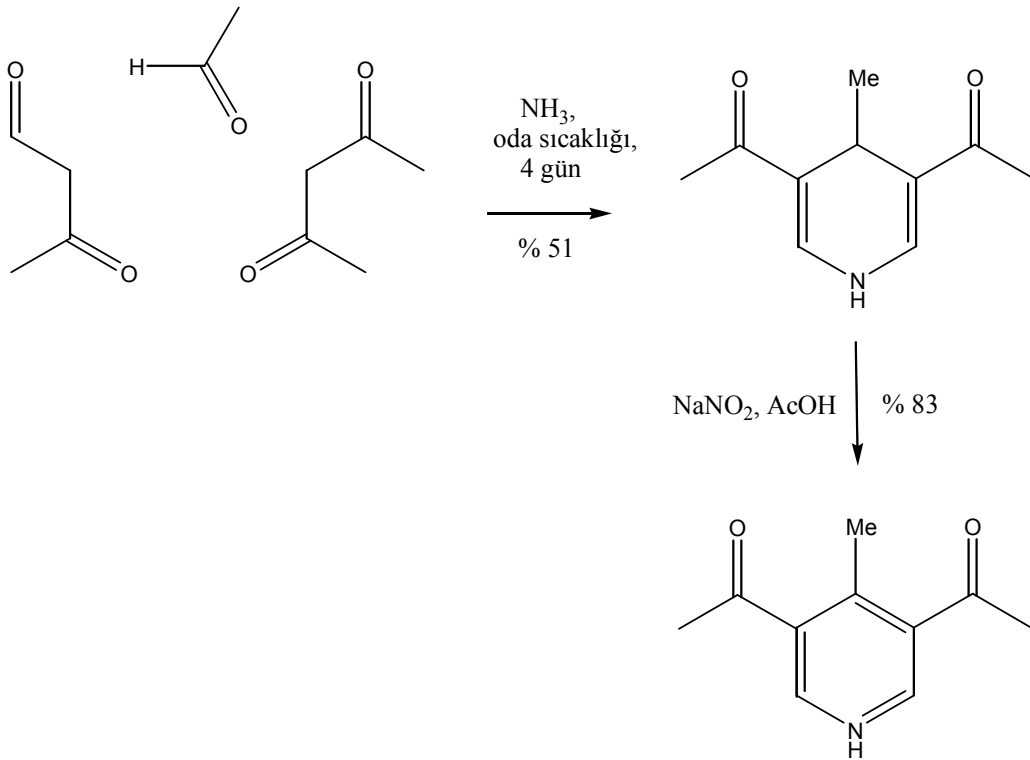
Oksidasyon basamağında amonyak yerine hidroksilaminin kullanılmasından sakınılmalıdır.



Şekil 5.3.

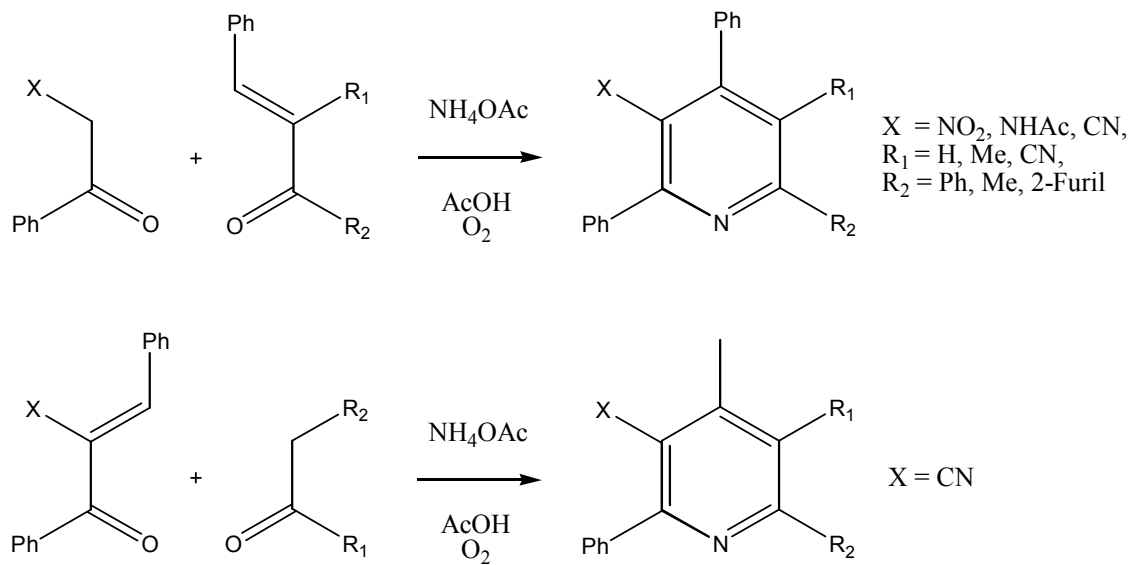
5.2. Hantzsch Sentezi

Amonyak, 2 mol 1,3-dikarbonil ve bir aldehidin kondensasyonu simetrik piridinleri verir.



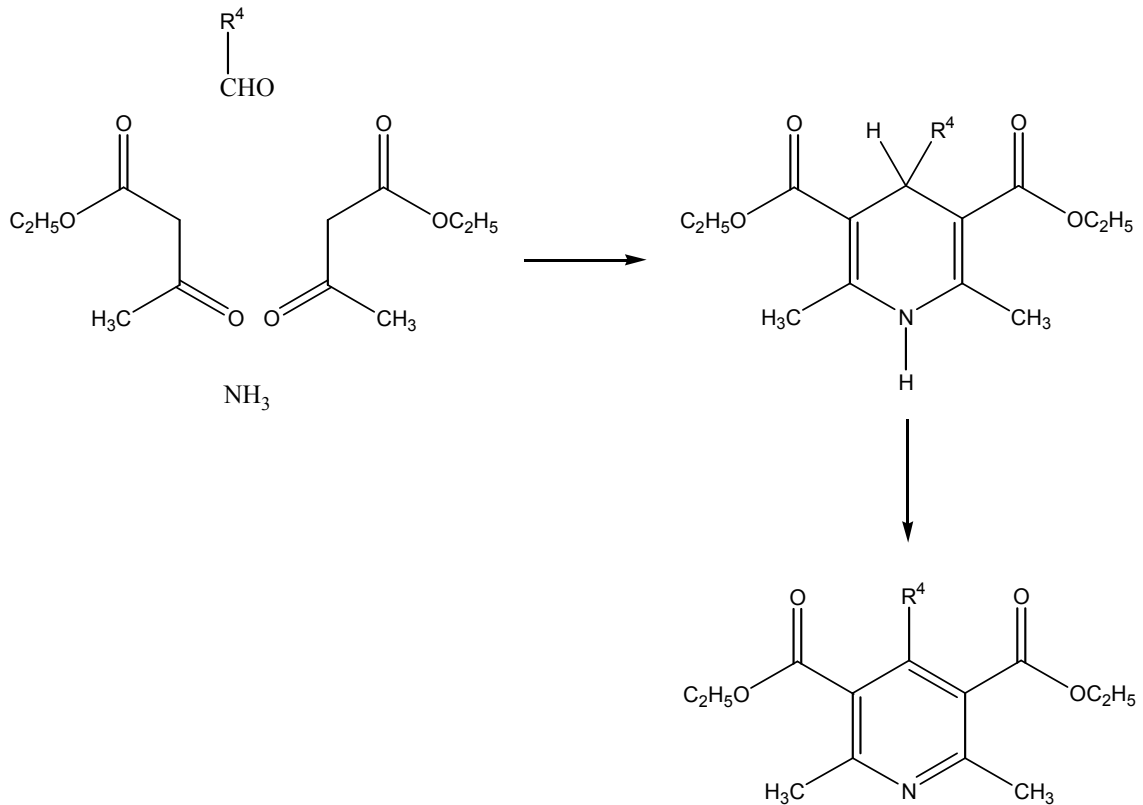
Şekil 5.4.

Yukarıdaki reaksiyonun bir yada daha fazla kondensasyonu ile asimetrik piridinlerin sentezi sağlanabilir (Robinson et. al., 1998).



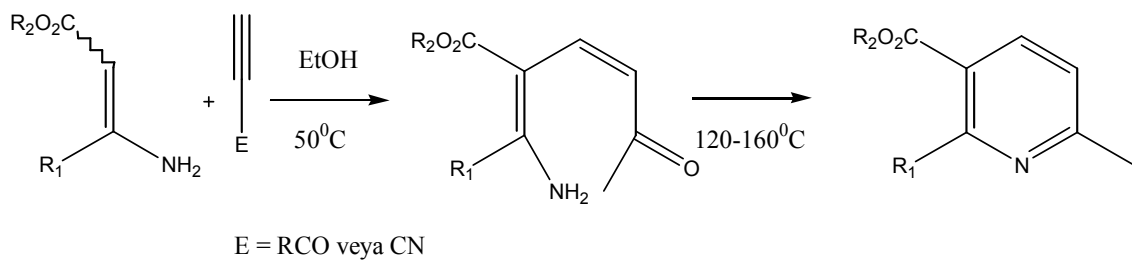
Şekil 5.5.

Hantzsch yöntemine göre piridin sentezi iki basamakta gerçekleşir (Eisner, U. and Kuthan, J., 1972; Maquestiau, A., et. al., 1991; Vanden Eynde, J.J., et. al., 1992; Vanden Eynde, J.J., et. al., 1995; Vanden Eynde, J.J. and Mayence, A., 2003). İlk basamak 1,4-dihidropiridini oluşturan amonyak, β -ketoester ve aldehidin reaksiyonudur. Daha sonraki basamak ise oksidasyon basamağıdır.



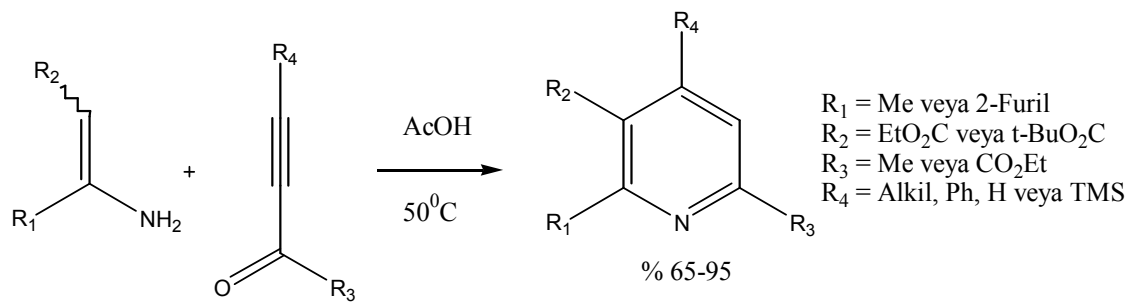
Şekil 5.6.

5.3. Bohlmann-Rahtz Sentezi



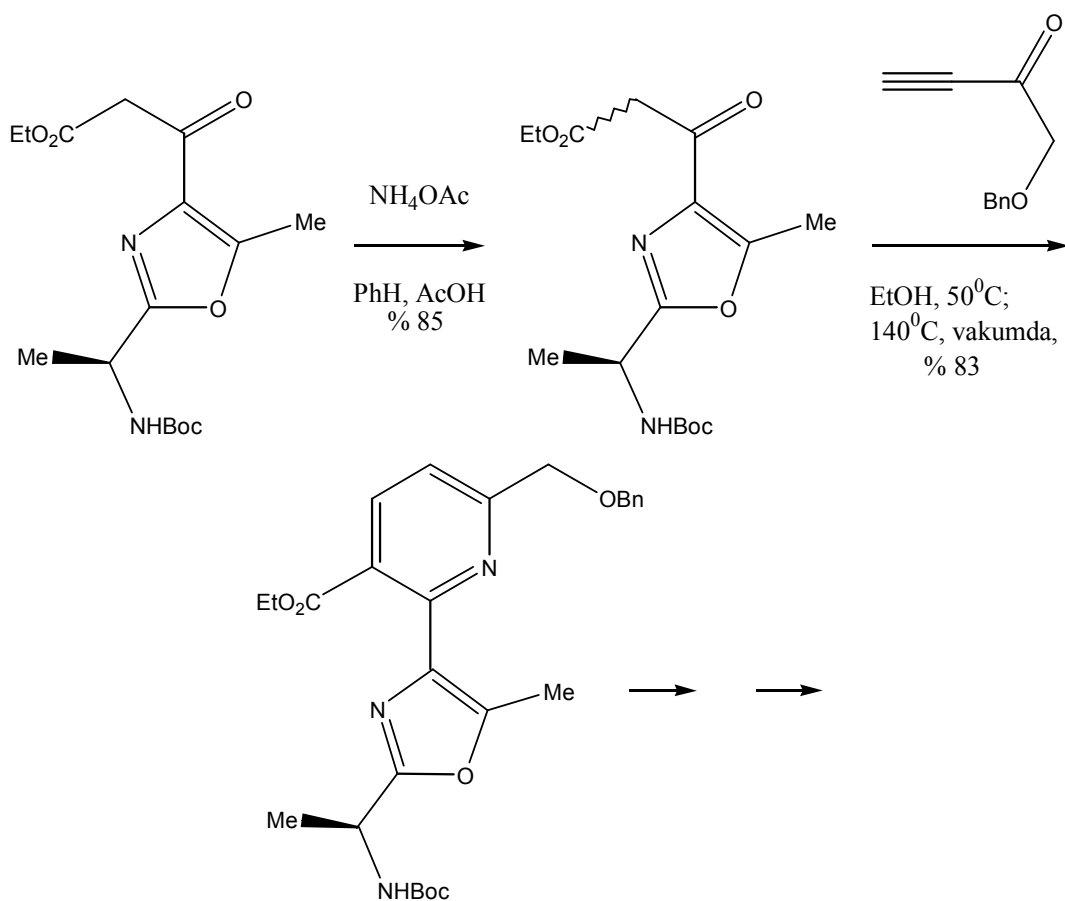
Şekil 5.7.

Reaksiyon dehidratasyon basamağında yüksek sıcaklık, asidik koşullar altında kondensasyon oluşumuyla engellenebilir (Bagley et. al., 2001).

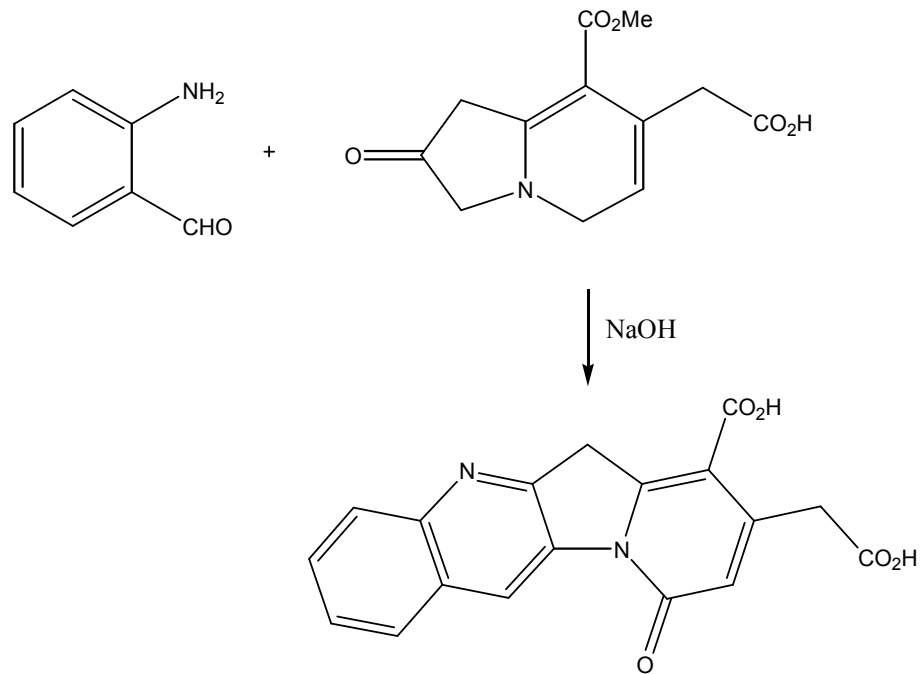


Şekil 5.8.

Bohlmann-Rahtz yöntemi tiyopeptit promotiyosin A'nın sentezinde anahtar basamak olarak görev yapar (Moody et. al., 2000).

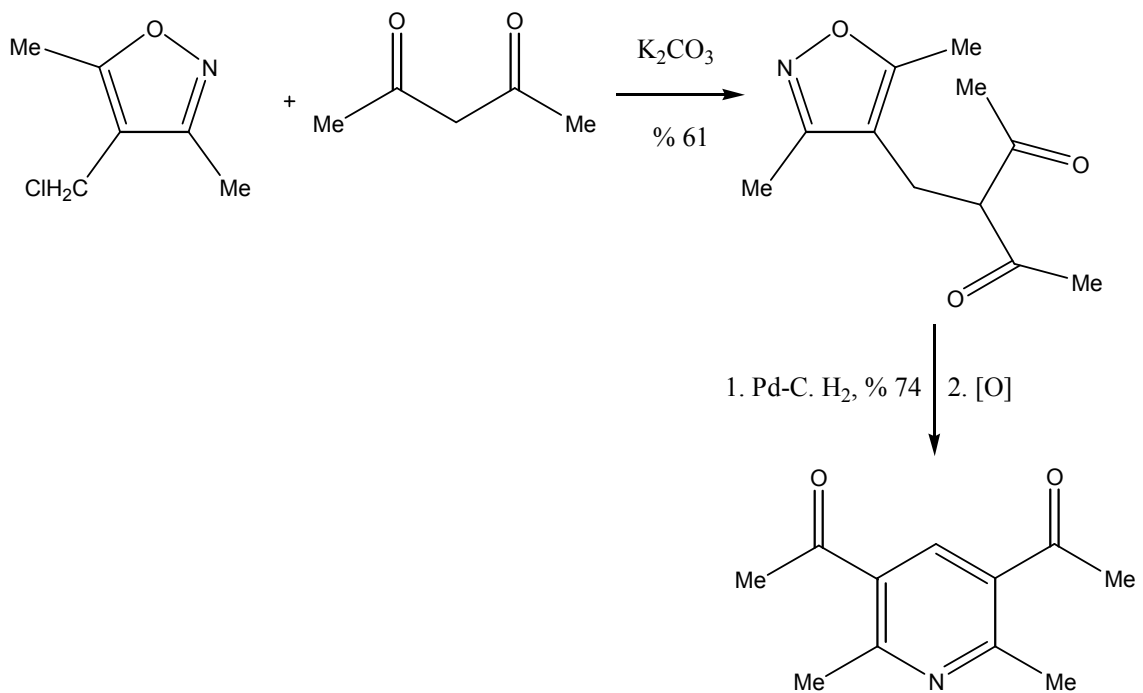


(Danishefsky, et. al., 1971)



Şekil 5.11.

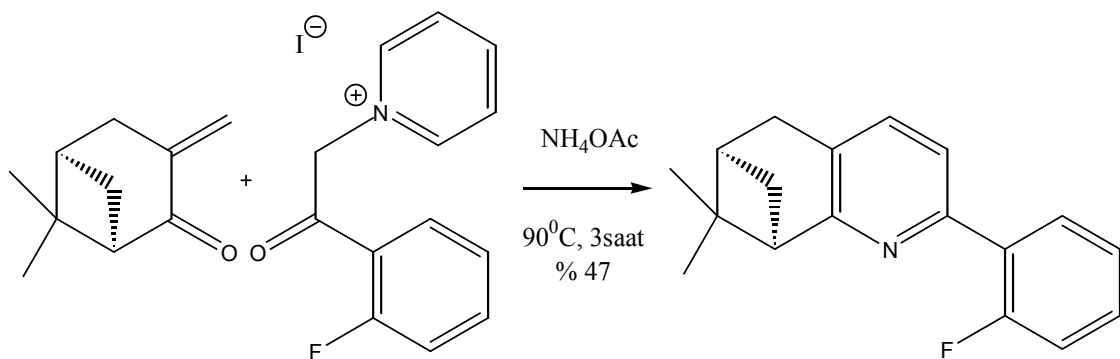
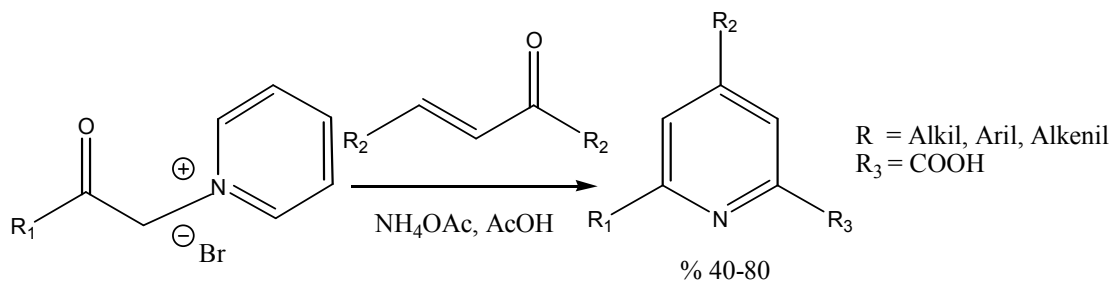
(Stork, et. al., 1971)



Şekil 5.12.

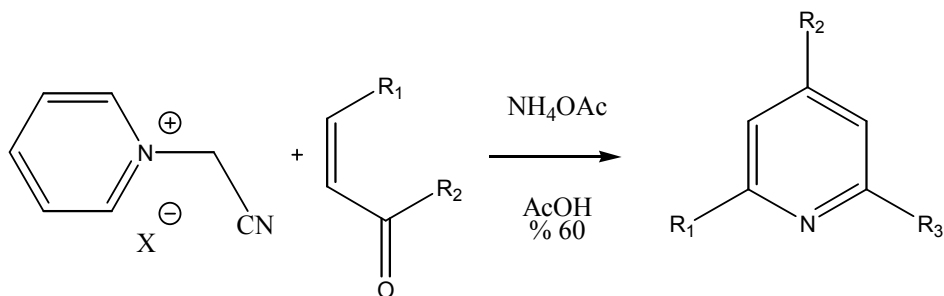
5.5. Kröhnke Annülasyonu

α -piridinyum metil keton tuzları ve enonların kondensasyonu (Malkov et. al., 2001).



Şekil 5.13.

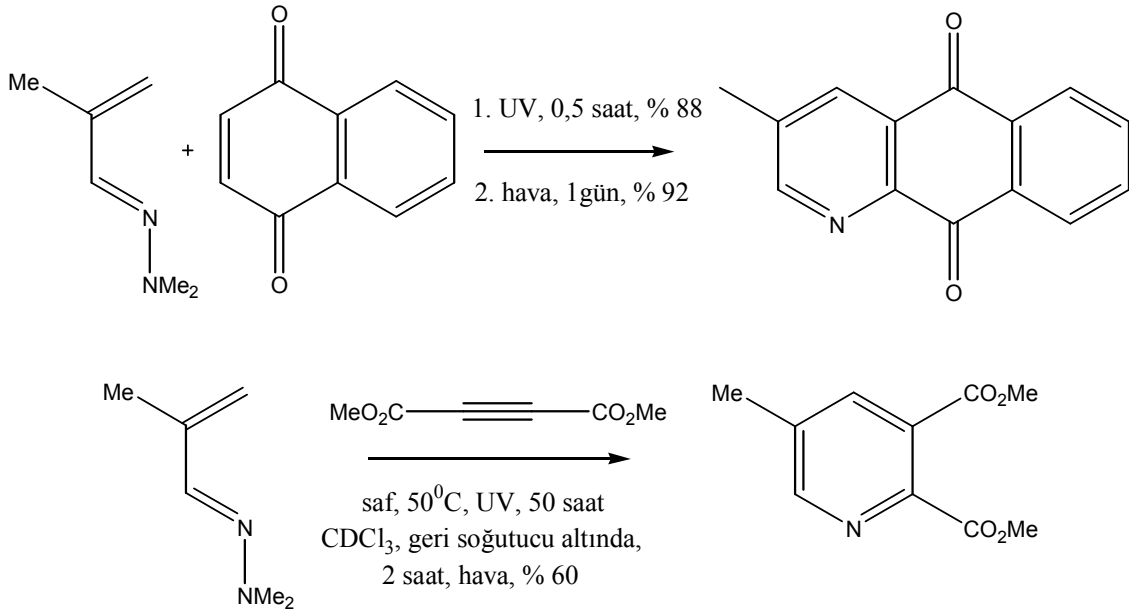
Ayrıca 1-siyanometilpiridinyum tuzları 2-aminopiridinleri sentezlemek için kullanılabilir (Kröhnke, 1976).



Şekil 5.14.

5. 6. 1-Azadilenlerle Diels-Alder Reaksiyonu

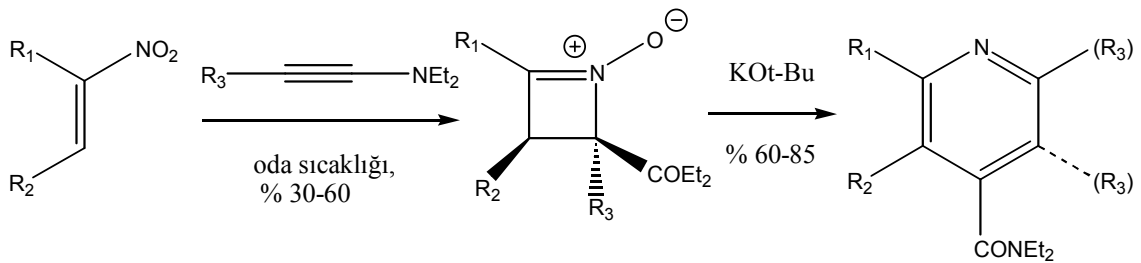
Piridinin siklokatılma yaklaşımı alkin veya alken ile 1-azadienlerin Diels-Alder reaksiyonunun içerir. Daha sonra bu reaksiyonu oksidasyon basamağı izler (Villacampa et. al., 2000).



Şekil 5.15.

5.7. Polidoymamış İminlerin veya Oksimlerin Elektrosiklizasyonu

(Reinhoudt et. al., 1989)



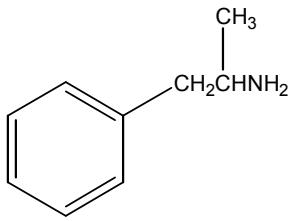
R₁ = Alkil veya Ph; R₂ = Ar R₃ = Ph veya Alkenil

Şekil 5.16.

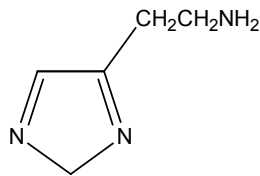
BÖLÜM 6

HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN VE PİRİDİNİN BİYOKİMYASAL ÖNEMİ

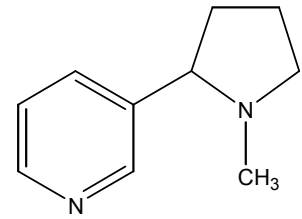
Aromatik halkalı bileşikler, canlı organizmasındaki tepkimelerde çok önemli rol oynarlar. Tıbbi ve biyolojik önemli olan bileşiklerin büyük çoğunluğu aromatik aminlerdir. Aşağıda bunlardan bazıları görülmektedir (Solomons, G., 2002).



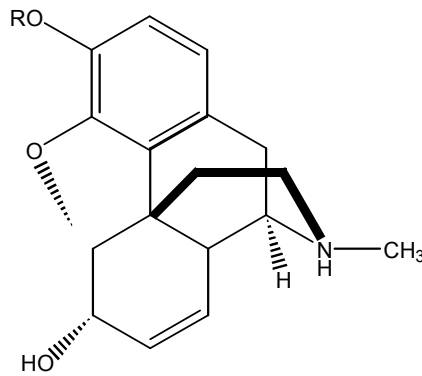
Amfetamin
9



Histamin
10

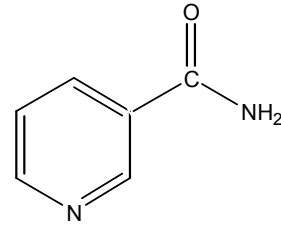


Nikotin
11

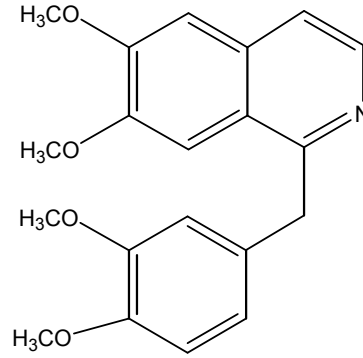


Morfin (R=H)
Kodein (R=CH₃)

12



Nikotinamid
13



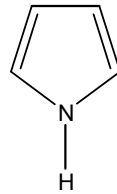
Nikotik asit
(Niyasin)

14

Şekil 6.1.

Bu bileşiklerin birçoğunun fizyolojik ve psikolojik etkileri vardır. İnsan vücudunda mevcut aminlerin çoğu organizma tarafından yapılırlar. Bunlar özel enzimlerin etkisiyle aminoasitlerin dekarboksilasyonundan oluşurlar. Aminler insan vücudunda düşük derişimlerde bulunurlar. Örneğin alerjik hastalıklarda ve soğuk algınlığında histamin serbest hale geçer. Histamin, damar genişlemesine ve genişlemiş kapiler bölgedeki kan basıncının yükselmesine neden olur (Okay, G., 1994).

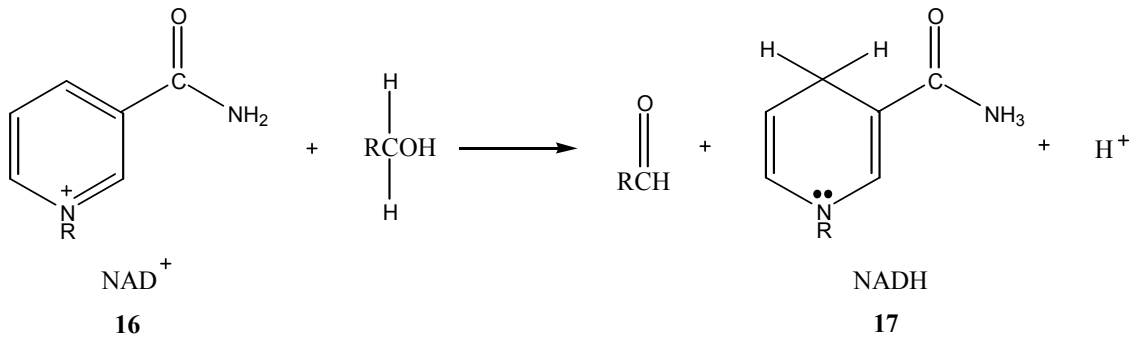
Piridin (5) kemik yağında pirol (15) ile birlikte bulunur. Fakat kömür katranından daha ucuza elde edilebilir. Pis kokulu bir sıvıdır. Suda ve organik çözücülerin çoğunda çözülür. Benzenden daha kararlıdır. Kolay kolay yer değıştirme tepkimesi vermez. Bitkisel ürünlerin birçoğunda kendisine veya türevlerine rastlanır. Benzer şekilde piridin (5)' e, pürin ve pirimidinle birlikte nükleik asitlerde de rastlanır (Solomons, G., 2002).



Pirol

15

Bir piridin (5) türevi (nikotinamit) (13) ve bir pürin türevi (adenin), biyolojik yükseltgenmelerde yer alan en önemli koenzimlerden birinde bulunur. Bu molekül nikotinamit adenin dinükleotittir (NAD^+ , yükseltgenmiş şekli, NADH ise indirgenmiş yapısıdır). NAD^+ alkol dehidrojenaz olarak adlandırılan karaciğer enziminin bir kısmıdır ve alkolleri aldehitler yükseltgeyebilir. Toplam değişim çok karmaşık olmasına karşın bu durumda, aromatik halkanın kazandığı fazladan kararlılığın (rezonans veya delokalizasyon enerjisi) biyolojik bir kullanımını görebiliriz (Solomons, G., 2002).



Şekil 6.2.

NAD^+ daki aromatik piridin (5) halkası (gerçekte pozitif yüklü olduğu için piridinyum halkası) NADH deki aromatik olmayan halkaya dönüşür. Piridin (5) halkasının ekstra kararlılığı bu değişim ile kaybolur. Sonuç olarak NADH deki serbest enerji NAD^+ dekinden daha büyüktür. Bununla birlikte, alkolün aldehite dönüşümünde serbest enerji azalır. Bu tepkimeler biyolojik sistemdekine eşlik ettiği için alkolün içerdiği serbest enerjinin bir kısmı NADH ye transfer olmuş olur. NADH deki depolanmış enerji, enerji gerektiren ve hayat için gerekli olan diğer biyokimyasal tepkimeleri sağlamak için kullanılır (Solomons, G., 2002).

Yaşam için birçok aromatik bileşik çok gerekli olmasına rağmen, bazıları da tehlikelidir. Bazı çok halkalı aromatik hidrokarbonlar kanserojendirler. Farelerin derileri üzerinde çok az miktarda bile sürülürse tümör oluşturabilirler. Bu kanserojen hidrokarbonlar sadece kömür katranında değil iste, otomobil egzoz gazlarında, yaz günlerinde asfalt caddelerde asfalttan gelen sızıntıda, sigara dumanında da mevcut olup

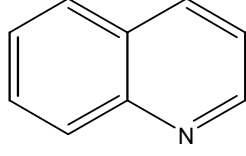
hatta mangalda et pişirirken de oluşabilirler. Bu bileşiklerin biyolojik etkinlikleri, 1775 yılında baca temizleyicilerinde yüksek oranda görülen deri kanserinden sonra fark edilmiştir. Dudak ve akciğer kanseri gibi benzer olaylar sigara tiryakilerinde sık sık görülür. Kanserojenlerin, kansere nasıl yol açtığı bugün daha iyi anlaşılmıştır. Vücut, hidrokarbonları elimine etmek için, onları yükseltger ve suda çözebilir hale getirir. Onlar bu şekilde vücuttan atılır. Metabolik yükseltgenme ürünlerinin kansere neden olduğu belirlenmiştir (Uyar, T., 1998).

Bazı kimyasalların kansere neden olmasına karşın, diğer bazıları kanseri önleyebilir hatta sağaltabilir. Bugün birçok madde kanserin gelişmesini engellemektedir ve kemoterapi çalışmaları insan sağlığına katkıda bulunmaktadır. Örneğin folik asidin pteridin halkasındaki $-OH$ grubu yerine $-NH_2$ grubunun bağlanmasıyla oluşan metotreksat kanser kemoterapisinde kullanılan bir ilaçtır (Uyar, T., 1998).

Piridin (**5**) ve alkilpiridinler maden kömürü katranında bulunurlar. Monometil piridin (**5**)' lerin (pikolinler) metilleri karboksilik asitlere yükseltgenir. Örneğin, 3-pikolin pellegra hastalığını önlemek için insan diyetinde gerekli bir vitamin olan nikotinik asidi (niyasin) (**14**) verir (Uyar, T., 1998).

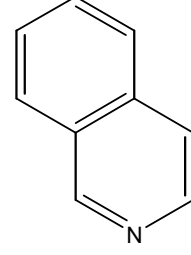
Piridin (**5**) ve piperidin halkaları birçok bileşikte bulunur. Böyle bileşiklere nikotin (insektisidi olarak kullanılır. İnsan için oldukça zehirlidir. Tütündeki ana alkoloittir.), piridoksin (bir koenzim olan B6 vitamini) ve konin (Sokrates tarafından alınan baldıran zehirinin zehirli bileşeni) örnek verilebilir (Uyar, T., 1998).

İzonikotin asidinin hidrozidi ise isoniazid adı altında kullanılan önemli bir tüberküloz ilacıdır, kinolin (**18**) ve izokinolin (**19**) halkaları pek çok doğal bileşikte bulunur. Bunlar için, kinin (Kına ağacı kabuğunda bulunur ve sıtma sağatımında kullanılır) ve papaverin (Afyonda bulunur ve kas gevşetici olarak kullanılır.) güzel örneklerdir (Uyar, T., 1998).



Kinolin

18



İzokinolin

19

Molekülünde birden fazla azot taşıyan, naftalin benzeri bileşiklerde vardır. Naftalindeki C-1, C-3, C-5, C-8 yerine azotun geçmesiyle oluşan pteridin halkası birçok doğal üründe bulunur. Örneğin kelebek kanadının pigmenti olan ksantopterin ve kan yapıcı vitamin folik asit bu tür bileşiklerden ikisidir (Uyar, T., 1998).

Morfin afyonda bulunan ana alkoloittir. Alkoloitler bitki kaynaklı olup, azot atomu içeren karmaşık yapı, bazik bileşiklerdir. Önemli farmakolojik özelliklere sahiptirler. Morfin ağrı kesici bir maddedir. Fakat ciddi yan etkiler sahiptir. Alışkanlık yapar. Kan basıncını düşürür ve solunum hızını değiştirir. Bu değişimler, özellikle gençlerde ölümlere neden olur. Morfin asetik anhidritle asetillenmiş ve eroin elde edilmiştir. Eroin iyi bir ağrı dindirici daha az solunum bozukluğuna neden olan bir madde olmakla birlikte morfinden daha fazla alışkanlık yapar. Morfinin kısmi metillenmesiyle elde edilen kodein yararlı bir öksürük ilacıdır. Ancak ağrı dindirmede morfinin onda biri kadar bile etkili değildir. Mükemmel ağrı kesici için çalışmalar günümüzde de sürmektedir. Cerrahi veya yaralanma sonucu ortaya çıkan ağrı, bazen bölgesel anestetiklerle tedavi edilebilir. Bunların çoğu azot içeren ilaçlardır. Erythroxyllum coca bitkisinde bulunan kokain ilk anestetiklerden biridir. Kokain kan damarını büzerek kansız bir cerrahi alanı oluşturur. Fakat alışkanlık yapar ve istenmeyen özellikleri vardır. Günümüzde kokain yerine tıpta büyük ölçüde prokain hidroklorür (novakain) kullanılmaktadır. Kokainden daha az zehirlidir, sentez ve sterilizasyonu daha kolaydır. Genellikle vücudun küçük bir bölgesini uyuşturmak için bir sinire şırınga edilir. Gayet basit bir yapıya sahip olan benzokain yanık merhemlerinde, böcek ısırıklarında ve açık yaralarda ılımlı bir lokal anestetik olarak kullanılır (Uyar, T., 1998).

BÖLÜM 7

AMAÇ

Benzoizotiyazol, benzotiyazol, tiyazol Schiff bazlarının susuz benzende reflux edilerek sentezlendiği bildirilmiştir (Vicini, P., et. al., 2003).

Bu çalışmada piridin-2-karbaldehit ve piridin-3-karbaldehit ile 2-amino-6-metilbenzotiyazol başlangıç maddeleri kullanılarak uygun koşullarda Schiff bazlarının sentezlenmesi ve indirgenmesi amaçlanmıştır.

Yine bu çalışmada 2-amino-4-metilbenzotiyazol ve 2-amino-5,6-dimetilbenzotiyazol ile piridin-3-karbaldehit başlangıç maddeleri kullanılarak uygun koşullarda Schiff bazlarının sentezlenmesi ve indirgenmesi amaçlanmıştır.

İminlerin, Schiff bazlarının, hidrazonların ve diğer C=N bağı içeren maddelerin NaBH₄, Na- EtOH, hidrojen- katalizör ve diğer indirgeyici ajanlarla indirgenebildiği bildirilmiştir (Rylander, P.N., 1967).

Elde edilen Schiff bazlarının ve indirgenmiş moleküllerin yapısal analizleri IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumları ve elementel analizleri ile incelenmiştir.

BÖLÜM 8

DENEL BÖLÜM

8.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Amino-4-metilbenzotiyazol (% 97), 2-Amino-6-metilbenzotiyazol (% 99), 2-Amino-5,6-dimetilbenzotiyazol (% 97), piridin-2-karbaldehit (% 99), piridin-3-karbaldehit (% 98), piridin-4-karbaldehit (% 97), NaBH₄ (sodyumbor hidrür) (% 98).

8.2. Kullanılan Çözücüler

Asetik asit (% 100), aseton (% 99,5), asetonitril (% 99,5), diklormetan (% 99), dioksan (% 99,5), dietil eter (% 99), etanol (% 99,8), etil asetat (% 99), n-hekzan (% 95), siklohekzan (% 99), kloroform (% 99), metanol (% 99,7), tetrahidrofuran (% 99,5), toluen (% 99,5).

8.3. Kullanılan Cihazlar

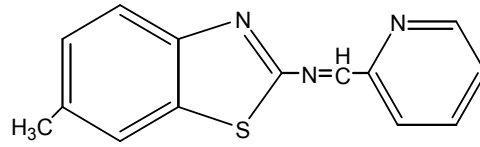
Sentezlenen maddelerin erime noktalarının bulunmasında Bibby Stuart Scientific Melting Point SMP1 marka erime noktası tayin cihazı kullanılmıştır.

IR spektrumları, Perkin-Elmer spectrum 100 IR Spektrometre (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi) cihazı ile alınmıştır.

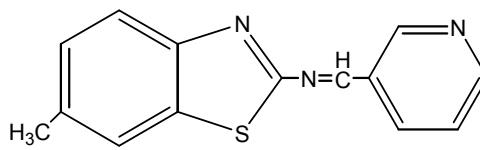
¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, Bruker AVANCE DPX-400 NMR Spektrometre (Anadolu Üniversitesi, Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi, AUBİBAM) cihazı ile alınmıştır.

Elementel analizleri, Elementar Analysensysteme GmbH varioMICRO CHNS (TÜBİTAK ATAL) cihazı ile alınmıştır.

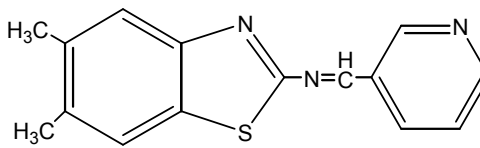
8.4. Piridin Benzotiyazol Schiff Bazlarının Serisinde İsimlendirme



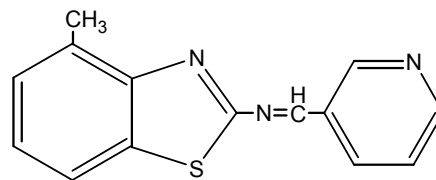
6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin (20)



6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin (21)



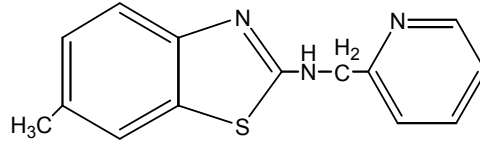
5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin (22)



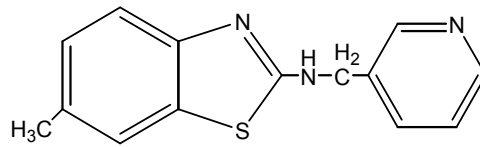
4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin (23)

Şekil 8.1.

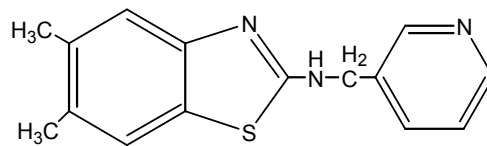
8.5. İndirgeme Sonucunda Oluşan Bileşikler Serisinde İsimlendirme



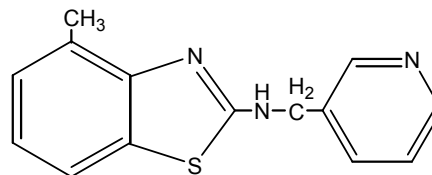
6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**24**)



6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**25**)



5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**26**)



4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**27**)

Şekil 8.2.

BÖLÜM 9

DENEYSEL ÇALIŞMA

9.1. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının

Sentezi

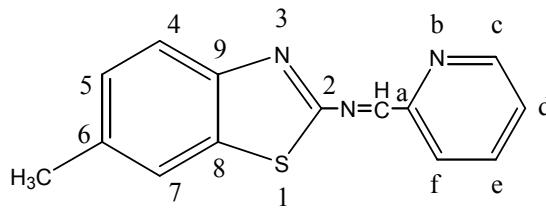
2-Amino-6-metilbenzotiyazolün (2 g, $12 \cdot 10^{-3}$ mol) toluendeki çözeltisine piridin-2-karbaldehit (1.8 ml, $18 \cdot 10^{-3}$ mol) ilave edildi. Reaksiyon 96 saat süre ile 180°C ' de geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra İ.T.K. (2 / 3 Aseton / Kloroform) kontrolü ile sonlandırıldı. Toluen çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kristaller CH_2Cl_2 ile kristallendirildi.

Erime noktası : $148-152^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1606 (C=N), 1569-1466 (Ar-C=C), 2917 (-CH₃)

¹H-NMR (DMSO, δ ppm) : 12.52 (1H, s, N=CH), 8.8 (1H, d, $J_{cd} = 4.47$ Hz, Hc), 8.23 (1H, d, $J_{fe} = 7.77$ Hz, Hf), 8.13 (1H, t, $J_{dc} = J_{de} = 7.69$ Hz, Hd), 7.85 (1H, s, H7), 7.76 (1H, t, $J_{ed} = J_{ef} = 6.30$ Hz, He), 7.71 (1H, d, $J_{4,5} = 8.21$ Hz, H4), 7.22 (1H, d, $J_{5,4} = 8.09$ Hz, H5), 2.44 (3H, s, CH₃)

Yukarıdaki spektroskopik verilerden maddenin 6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**20**) olduğu anlaşılmıştır.



20

9.2. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının

Sentezi

2-Amino-6-metilbenzotiyazolün (1 g, 6.10^{-3} mol) toluendeki çözeltisine piridin-3-karbaldehit (1 ml, $10.6.10^{-3}$ mol) ilave edildi. Reaksiyon 48 saat süre ile 180°C ' de geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra İ.T.K. (2 / 1 / 1 Kloroform / n-Hekzan / Aseton) kontrolü ile sonlandırıldı. Toluen çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kristaller CH_2Cl_2 ile kristallendirildi.

Erime noktası : $158-160^{\circ}\text{C}$

Verim : % 74

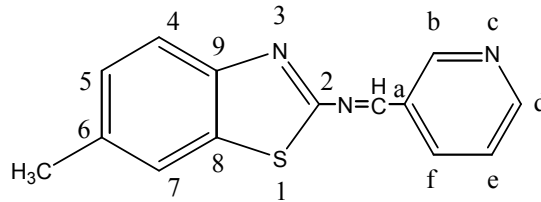
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1601 (C=N), 1560,1479 (Ar-C=C), 2916 (-CH₃)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, $\delta \text{ ppm}$) : 9.28 (1H, s, N=CH), 9.21 (1H, s, Hb), 8.81(1H, dd, $J_{de} = 4.78 \text{ Hz}$, Hd), 8.46(1H, dt, $J_{ed} = 7.96 \text{ Hz}$, He), 7.90(1H, s, H7), 7.86 (1H, d, $J_{4,5} = 8.28 \text{ Hz}$, H4), 7.63(1H, dd, $J_{fe} = 7.68 \text{ Hz}$, Hf), 7.37(1H, dd, $J_{5,4} = 8.28 \text{ Hz}$, H5), 2.47(3H, s, CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, $\delta \text{ ppm}$) : 170.34 (N=CH), 165.58 (Cd), 155.07 (C2), 154.00 (Ca), 152.20 (Ce), 149.75 (C6), 136.54 (C4), 135.84 (C8), C9 134.80 (C9), 128.71 (Cb), 124.82 (C7), 122.90 (C5), 122.47 (Cf), 21.24 (CH₃)

Elementel analiz (%) : C. 65.94 (66.38), H. 4.379 (4.38), N. 16.35 (16.59), S. 12.523 (12.66)

Yukarıdaki spektroskopik verilerden maddenin 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**21**) olduğu anlaşılmıştır.



21

9.3. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının

Sentezi

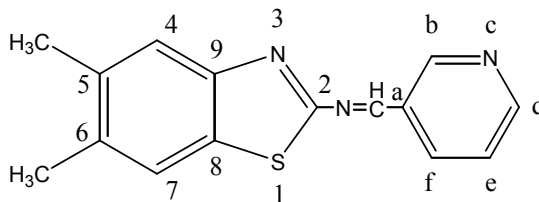
2-Amino-5,6-dimetilbenzotiyazolün (1,5 g, 8.10^{-3} mol) toluendeki çözeltisine piridin-3-karbaldehit (1,2 ml, 12.10^{-3} mol) ilave edildi. Reaksiyon 72 saat süre ile 180°C ' de geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra İ.T.K. (2 / 1 / 1 Kloroform / n-Hekzan / Aseton) kontrolü ile sonlandırıldı. Toluen çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kristaller CH_2Cl_2 ile kristallendirildi.

Erime noktası : $140-144^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1610 (C=N), 1538-1461 (Ar-C=C), 2919 ($-\text{CH}_3$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ ppm) : 10.12 (1H, s, N=CH), 9.26 (1H, s, Hb), 9.21 (1H, bozulmuş d, Hd), 9.09 (1H, bozulmuş d, Hf), 8.45 (1H, dt, $J_{ed} = 7.98$ Hz, He), 7.83 (1H, s, H4), 7.76 (1H, s, H7), 2.35 ve 2.37 (3H, s, CH_3)

Yukarıdaki spektroskopik verilerden maddenin 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**22**) olduğu anlaşılmıştır.



22

9.4. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff Bazının

Sentezi

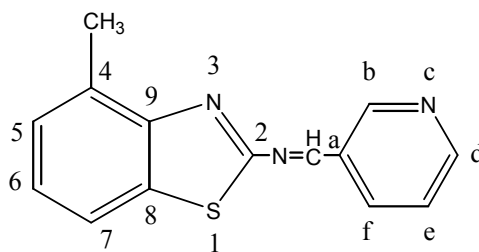
2-Amino-4-metilbenzotiyazolün (1,5 g, 9.10^{-3} mol) toluendeki çözeltisine piridin-3-karbaldehit (2 ml, 21.10^{-3} mol) ilave edildi. Reaksiyon 72 saat süre ile 170°C ' de geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra İ.T.K. (2 / 1 / 1 Kloroform / n-Hekzan / Aseton) kontrolü ile sonlandırıldı. Toluen çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kristaller CH_2Cl_2 ile kristallendirildi.

Erime noktası : $152-156^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 1600 (C=N), 1526-1472 (Ar-C=C), 2921 ($-\text{CH}_3$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ ppm) : 9.27 (1H, s, N=CH), 8.85 (1H, s, Hb), 8.82 (1H, dd, $J_{de} = 4.745$ Hz, Hd), 8.58 (1H, dd, $J_{fe} = 4.715$ Hz, Hf), 8.48 (1H, dt, $J_{ed} = 8.04$ Hz, He), 7.85 (1H, d, $J_{7,6} = 7.69$ Hz, H7), 7.31 (1H, d, $J_{5,6} = 7.19$ Hz, H5), 7.26 (1H, t, $J_{6,5} = J_{6,7} = 7.50$ Hz, H6), 2.42 (3H, s, CH_3)

Yukarıdaki spektroskopik verilerden maddenin 4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**23**) olduğu anlaşılmıştır.



23

9.5. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in NaBH₄ İle İndirgenmesi

6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' den (0.4 g, 15,8.10⁻⁴ mol) alınarak CH₃OH da çözüldükten sonra NaBH₄ ilave edildi. Sarı renkli Schiff bazı berraklaşıp gaz çıkışı sona erene kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlanınca çözelti, çökelti vermesi için buzlu su ile sulandırıldı ve oluşan beyaz renkli madde etanolden kristallendirildi.

Erime noktası : 136-138⁰C

Verim : % 65

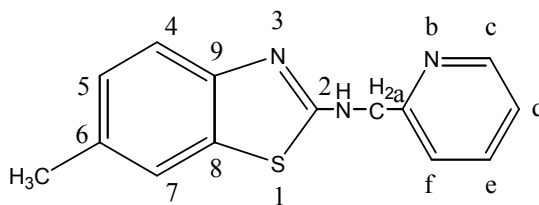
IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3436 (Ar-NH-CH₂ (N-H)), 1596-1544 (Ar-C=C), 2915 (-CH₃)

¹H-NMR (DMSO, δ ppm) : 8.55 (1H, d, J_{cd} = 4.59 Hz, Hc), 8.51 (1H, t, J_{NH-CH₂} = 5.78 Hz), 7.77 (1H, dt, J_{dc} = 7.67 Hz, Hd), 7.48(1H, s, H7), 7.4 (1H, d, J_{fe} = 7.83 Hz, Hf), 7.29 (1H, dd, J_{ed} = 8.76 Hz, He), 7.25 (1H, d, J_{4,5} = 8.12 Hz, H4), 7.03 (1H, dd, J_{5,4} = 8.14 Hz, H5), 4.67 (2H, d, J_{CH₂-NH} = 5.83 Hz), 2.32 (3H, s, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO, δ ppm) : 166.01 (C2), 158.78 (Ca), 150.70 (C6), 149.45 (Cc), 137.27 (Cd), 131.05 (C8), 130.63 (C9), 127.01 (Ce), 122.74 (Cf), 121.63 (C4), 121.38 (C5), 118.30 (C7), 49.40 (NH-CH₂), 21.22 (CH₃)

Elementel analiz (%) : C. 65.40 (65.85), H. 5.210 (5.13), N. 16.10 (16.46), S. 12.15 (12.56)

Yukarıdaki spektroskopik verilerden maddenin 6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' (**24**) olduğu anlaşılmıştır.



24

9.6. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in NaBH₄ İle

İndirgenmesi

6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' den (0.57 g, 22,6.10⁻⁴ mol) alınarak CH₃OH da çözüldükten sonra NaBH₄ ilave edildi. Sarı renkli Schiff bazı berraklaşıp gaz çıkışı sona erene kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlanınca çözelti, çökelti vermesi için buzlu su ile sulandırıldı ve oluşan beyaz renkli madde etanolden kristallendirildi.

Erime noktası : 140-142⁰C

Verim : % 70

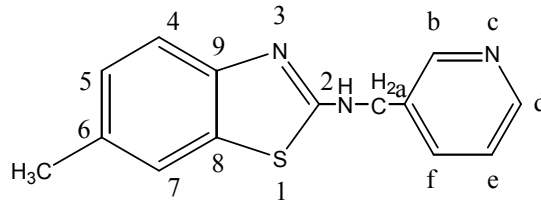
IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3449 (Ar-NH-CH₂ (N-H)), 1445 (Ar-C=C), 2919 (-CH₃)

¹H-NMR (DMSO, δ ppm) : 8.61 (1H, s, Hb), 8.47 (1H, d, J_{de} = 4.7 Hz, Hd), 8.43 (1H, t, J_{NH-CH₂} = 5.62 Hz), 7.78 (1H, d, J_{fe} = 7.79 Hz, Hf), 7.48 (1H, s, H7), 7.37 (1H, dd, J_{ed} = 7.72 Hz, He), 7.28 (1H, d, J_{4,5} = 8.11 Hz, H4), 7.04 (1H, d, J_{5,4} = 8.14 Hz, H5), 4.6 (2H, d, J_{CH₂-NH} = 5.68 Hz), 2.32 (3H, s, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO, δ ppm) : 165.79 (C2), 150.64 (Ca), 149.40 (Cb), 148.77 (Cd), 135.73 (Ce), 135.01 (C6), 130.99 (C8), 130.77 (C9), 127.08 (Cf), 124.00 (C4), 121.42 (C5), 118.38 (C7), 45.21 (NH-CH₂), 21.22 (CH₃)

Elementel analiz (%) : C. 65.30 (65.85), H. 5.221 (5.13), N. 16.10 (16.46), S. 12.154 (12.56)

Yukarıdaki spektroskopik verilerden maddenin 6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' (**25**) olduğu anlaşılmıştır.



25

9.7. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in NaBH₄ İle İndirgenmesi

5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' den (0.5 g, $18,7 \cdot 10^{-4}$ mol) alınarak CH₃OH da çözüldükten sonra NaBH₄ ilave edildi. Sarı renkli Schiff bazı berraklaşıp gaz çıkışı sona erene kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlanınca çözelti, çökelti vermesi için buzlu su ile sulandırıldı ve oluşan beyaz renkli madde etanolden kristallendirildi.

Erime noktası : 178-180⁰C

Verim : % 70

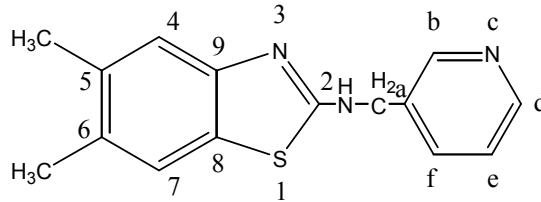
IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3402 (Ar-NH-CH₂ (N-H)), 1585-1468 (Ar-C=C), 2918 (-CH₃)

¹H-NMR (DMSO, δ ppm) : 8.6 (1H, s, H_b), 8.48 (1H, dd, J_{de} = 4.75 Hz, H_d), 8.39 (1H, t, J_{NH-CH₂} = 5.75 Hz), 7.78 (1H, dt, J_{ed} = 7.85 Hz, H_e), 7.43 (1H, s, H₄), 7.38 (1H, dd, J_{fe} = 7.72 Hz, H_f), 7.21 (1H, s, H₇), 4.59 (2H, d, J_{CH₂-NH} = 5.75 Hz), 2.21 ve 2.23 (3H, s, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO, δ ppm) : 165.89 (C₂), 151.19 (C_a), 149.42 (C₄), 148.75 (C₇), 135.74 (C_b), 135.06 (C₅), 134.21 (C₆), 129.89 (C₈), 127.98 (C₉), 123.97 (C_d), 121.60 (C_e), 119.62 (C_f), 45.24 (NH-CH₂), 20.09 ve 19.72 (CH₃)

Elementel analiz (%) : C. 66.27 (66.88), H. 5.537 (5.61), N. 15.32 (15.60), S. 11.536 (11.90)

Yukarıdaki spektroskopik verilerden maddenin 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**26**) olduğu anlaşılmıştır.



26

9.8. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' ün NaBH₄ İle

İndirgenmesi

4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' den (0.3 g, 11,8.10⁻⁴ mol) alınarak CH₃OH da çözüldükten sonra NaBH₄ ilave edildi. Sarı renkli Schiff bazı berraklaşıp gaz çıkışı sona erene kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlanınca çözelti, çökelti vermesi için buzlu su ile sulandırıldı ve oluşan beyaz renkli madde etanolden kristallendirildi.

Erime noktası : 138-140⁰C

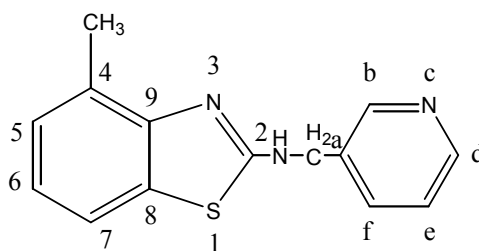
Verim : % 65

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3361 (Ar-NH-CH₂ (N-H)), 1540-1469 (Ar-C=C), 2922 (-CH₃)

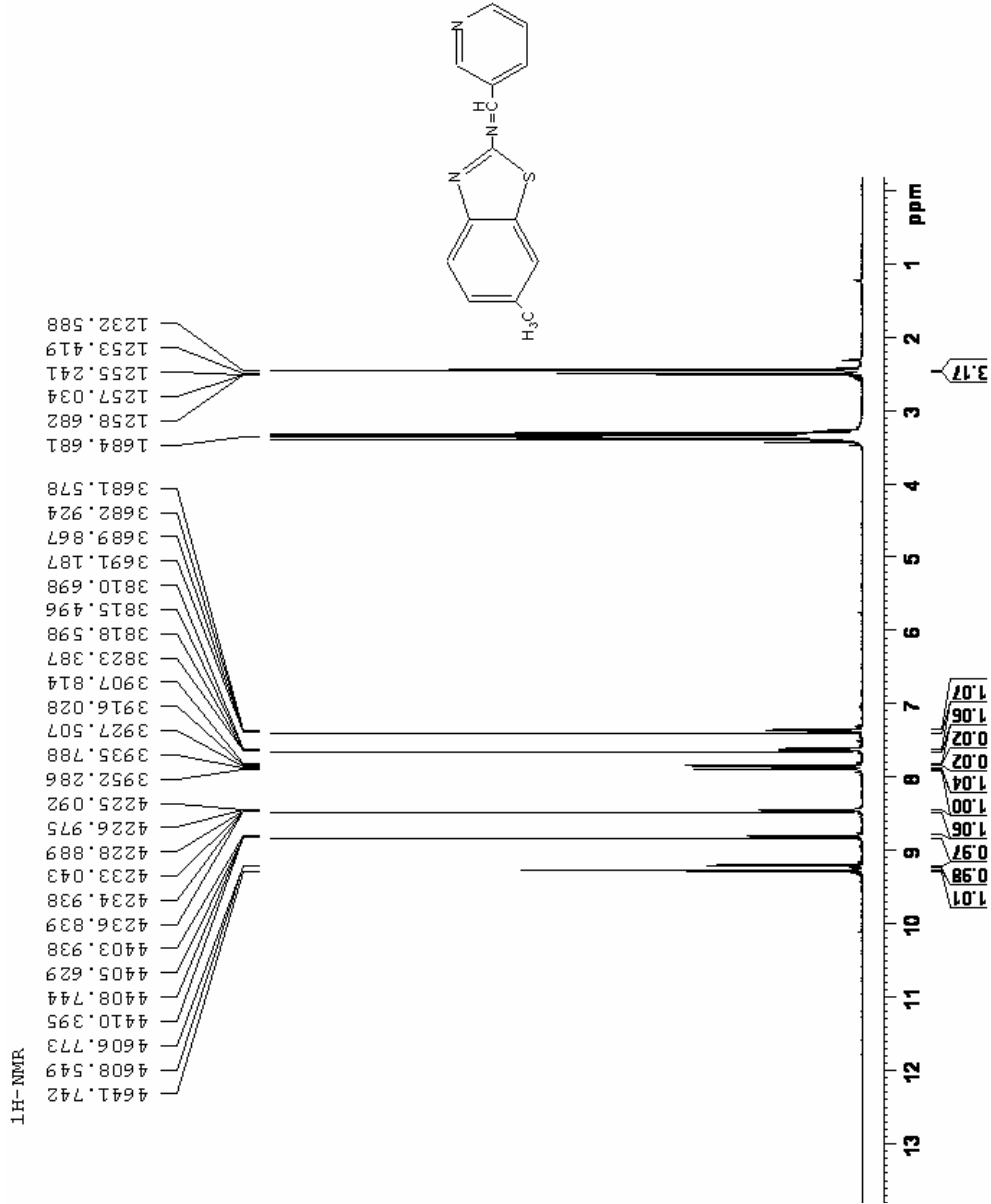
¹H-NMR (DMSO, δ ppm) : 8.65 (1H, s, Hb), 8.54 (1H, t, J_{NH-CH₂} = 5.48 Hz), 8.47 (1H, d, J_{de} = 3.86 Hz, Hd), 7.83 (1H, d, J_{fe} = 7.48 Hz, Hf), 7.48 (1H, d, J_{7,6} = 7.83 Hz, H7), 7.38 (1H, dd, J_{ed} = 7.515 Hz, He), 7.06 (1H, d, J_{5,6} = 7.83 Hz, H5), 6.93 (1H, t, J_{6,5} = J_{6,7} = 7.53 Hz, H6), 4.6 (2H, d, J_{CH₂-NH} = 5.66 Hz), 2.4 (3H, s, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO, δ ppm) : 165.70 (C2), 151.65 (Ca), 149.71 (Cb), 148.81 (Cd), 136.03 (Ce), 134.97 (C4), 130.37 (C8), 127.89 (C9), 126.75 (Cf), 123.97 (C5), 121.49 (C6), 118.90 (C7), 45.43 (NH-CH₂), 18.55(CH₃)

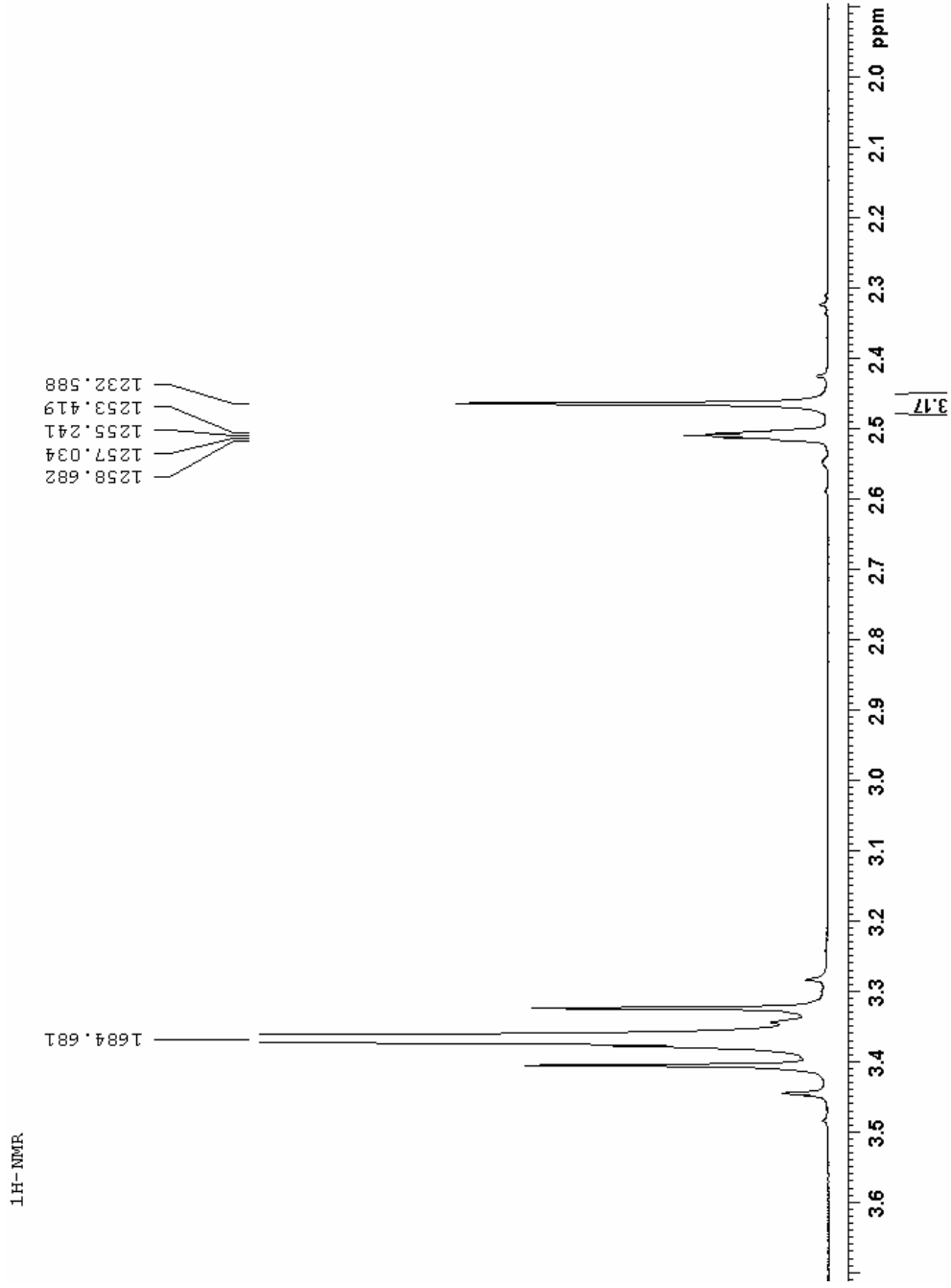
Yukarıdaki spektroskopik verilerden maddenin 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**27**) olduğu anlaşılmıştır.



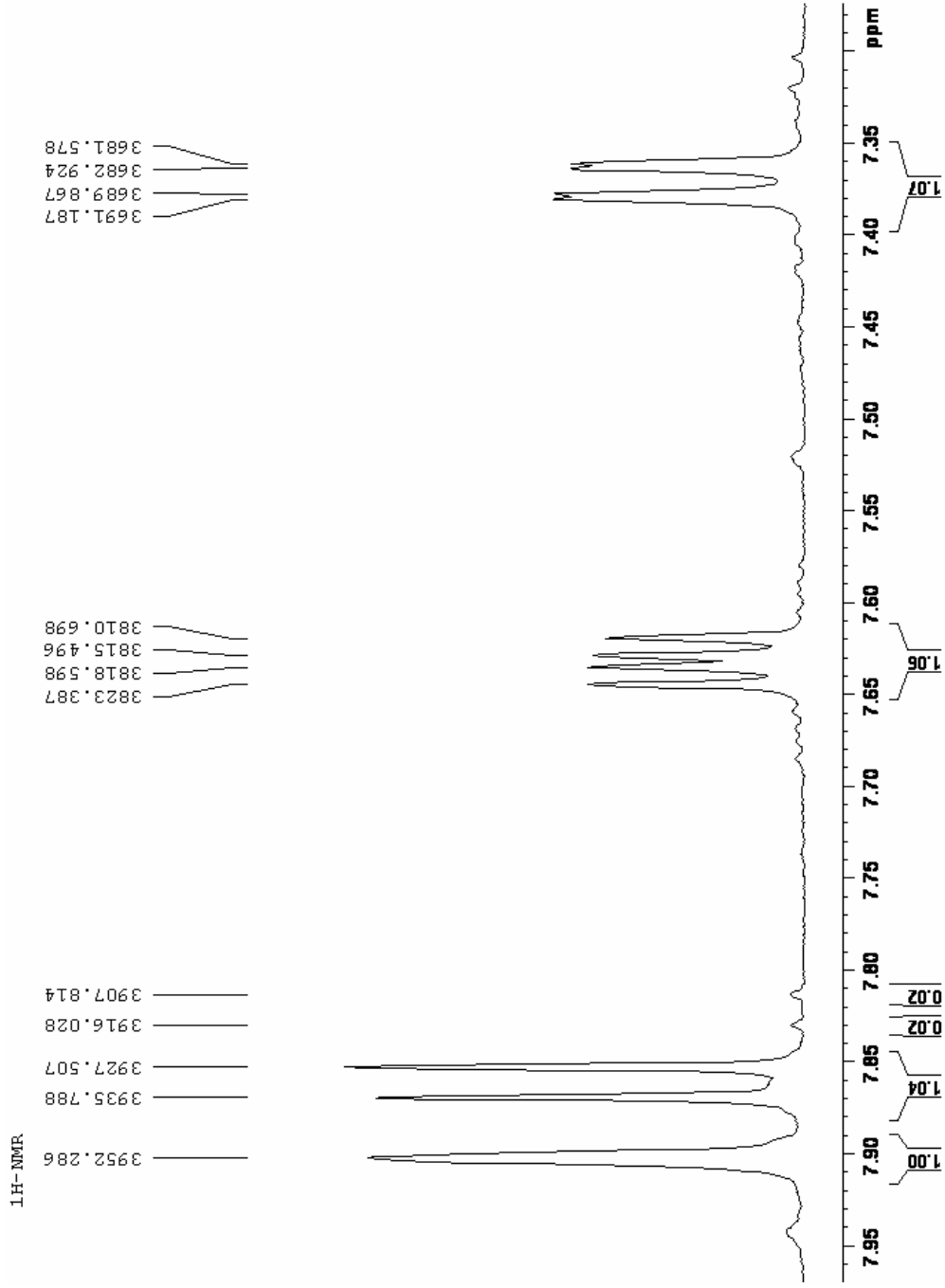
27



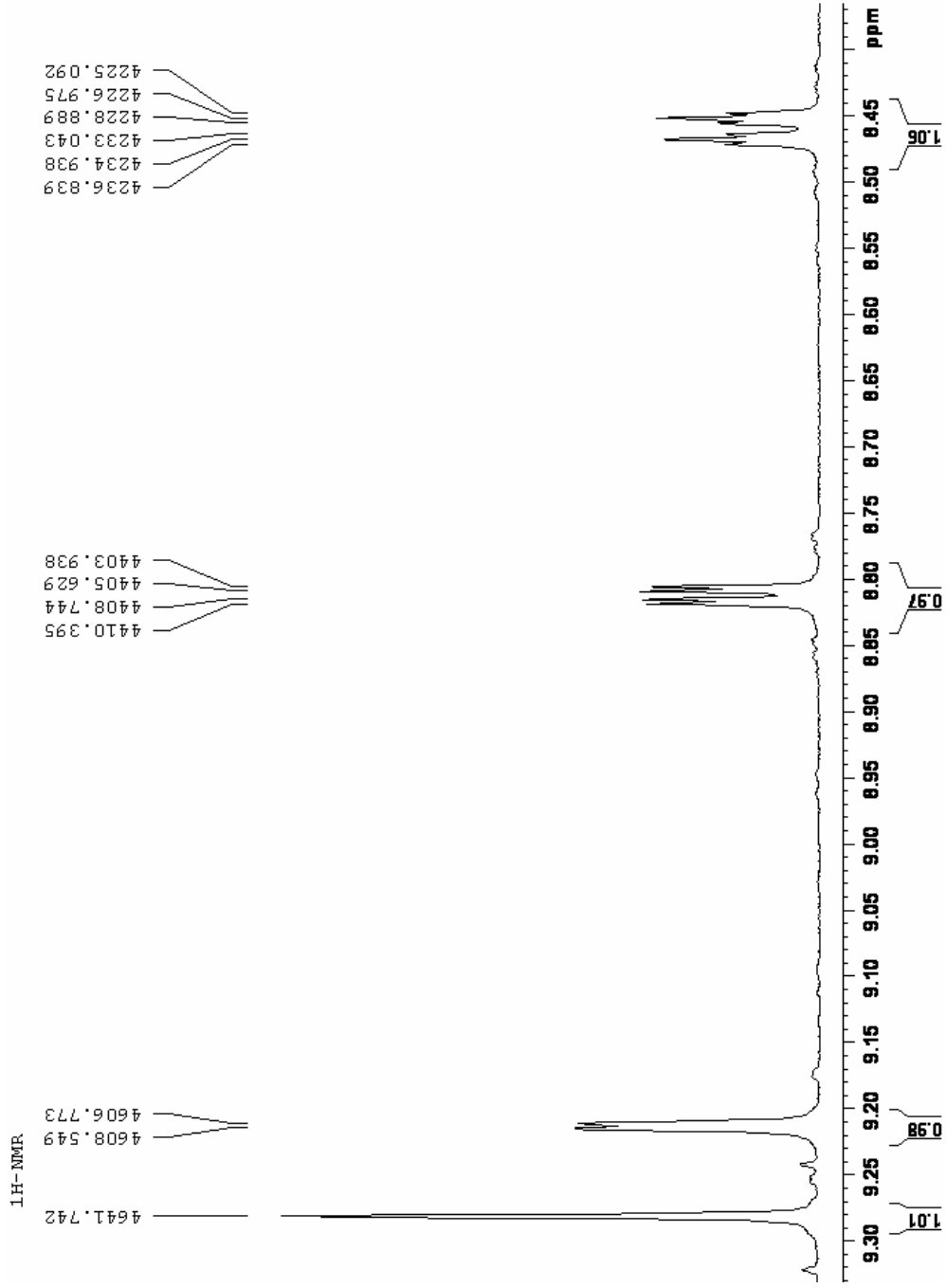
Şekil 9.1. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff bazının ¹H-NMR spektrumu



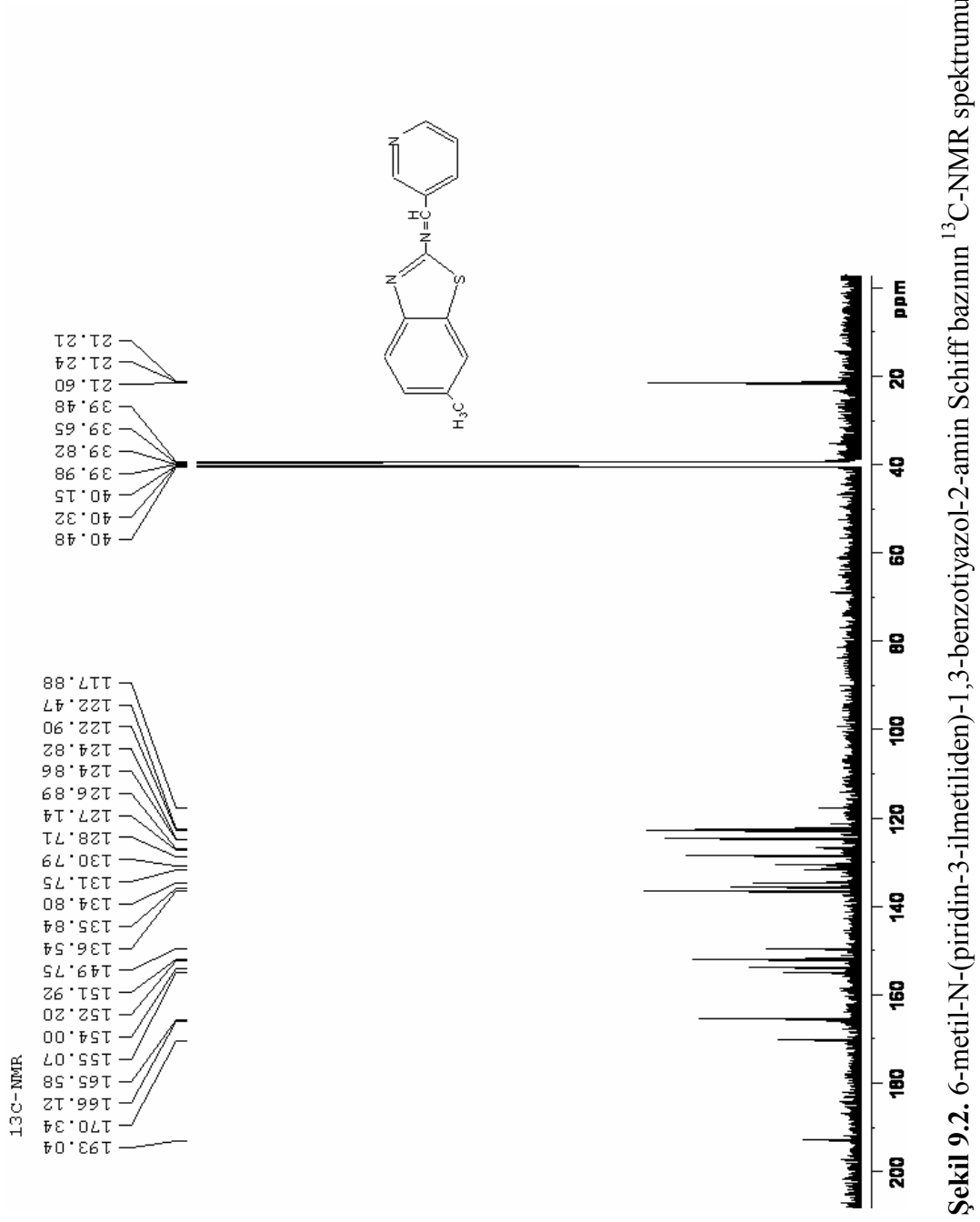
Şekil 9.1.a. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff bazının ¹H-NMR spektrumu

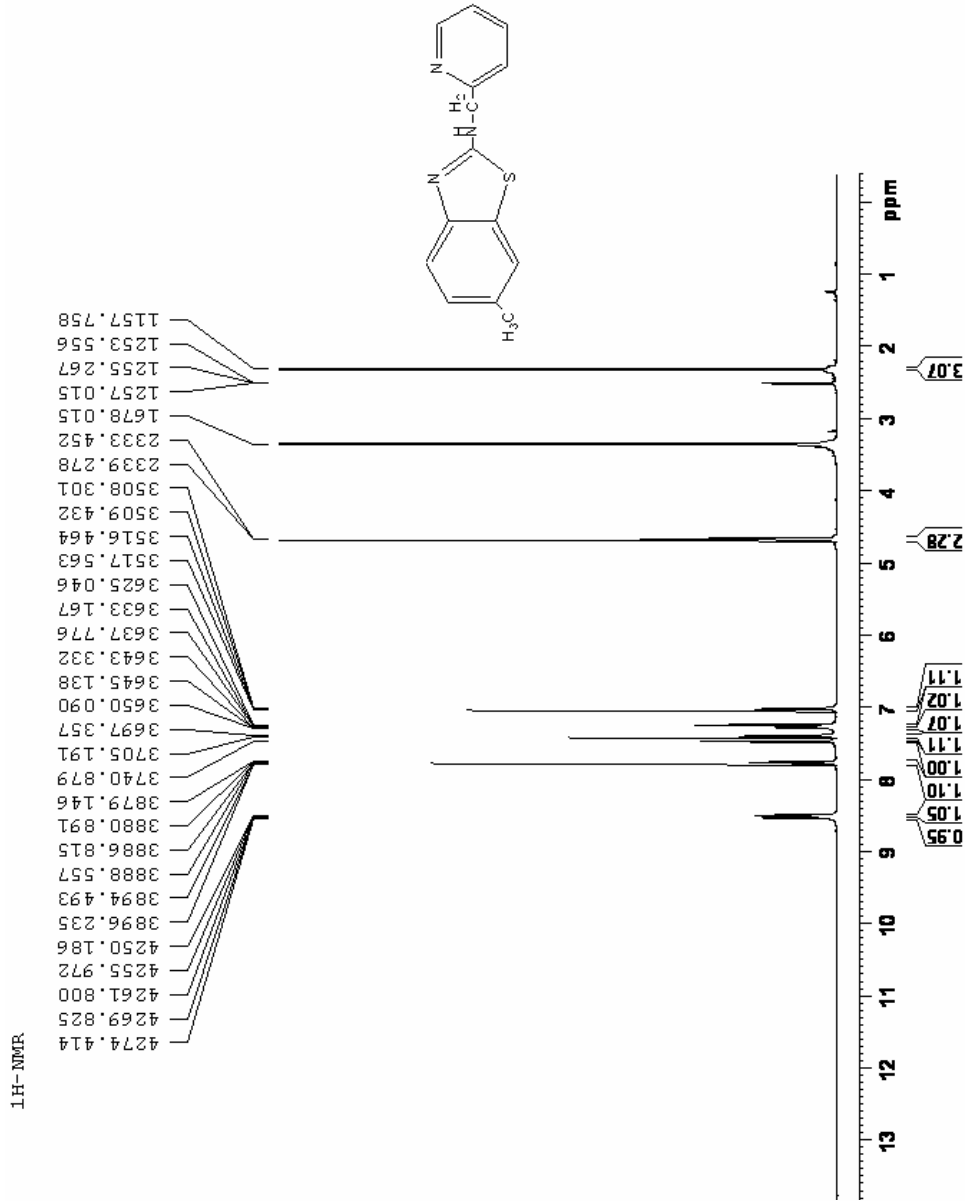


Şekil 9.1.b. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff bazının ¹H-NMR spektrumu

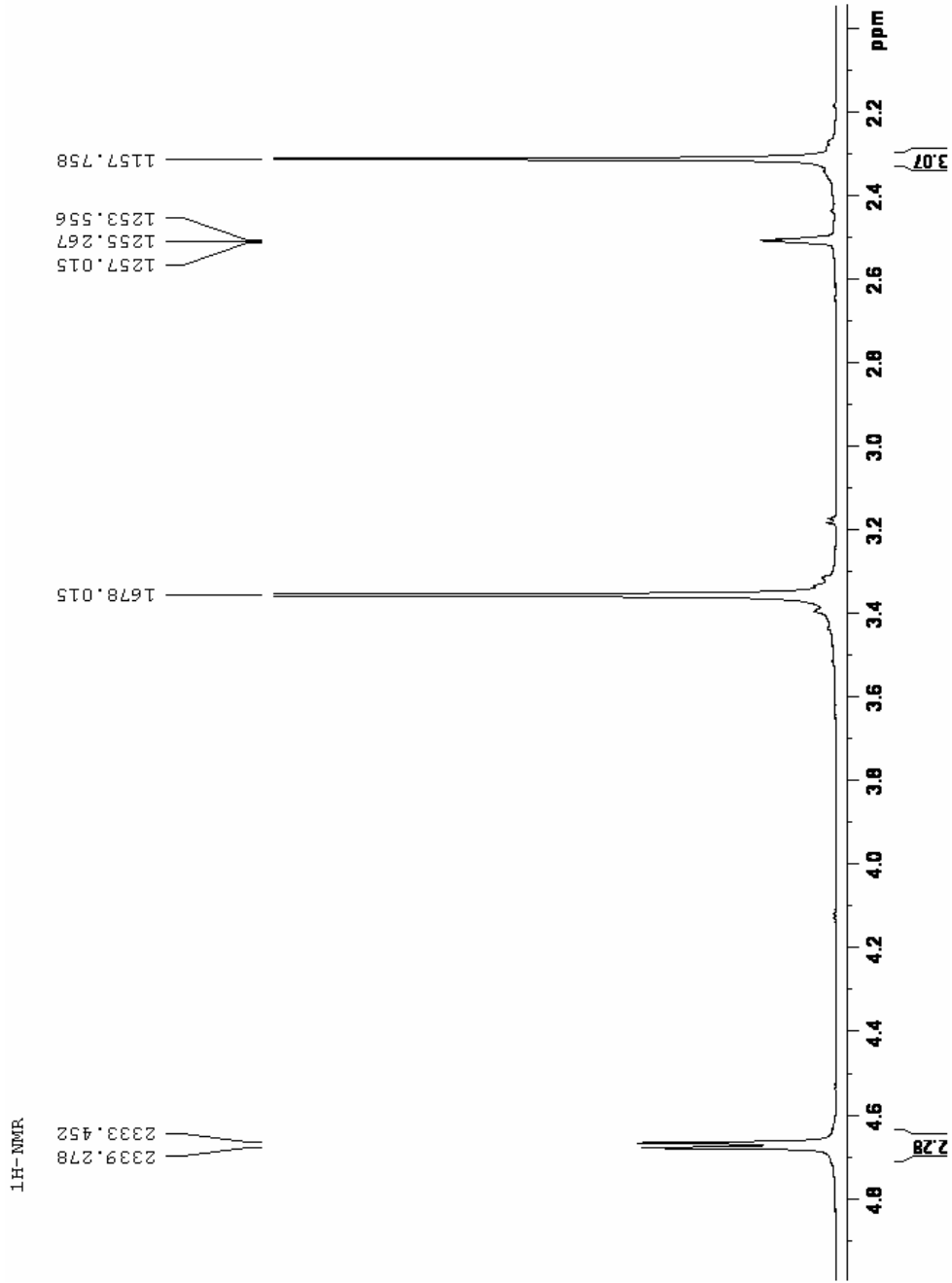


Şekil 9.1.c. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin Schiff bazının ¹H-NMR spektrumu

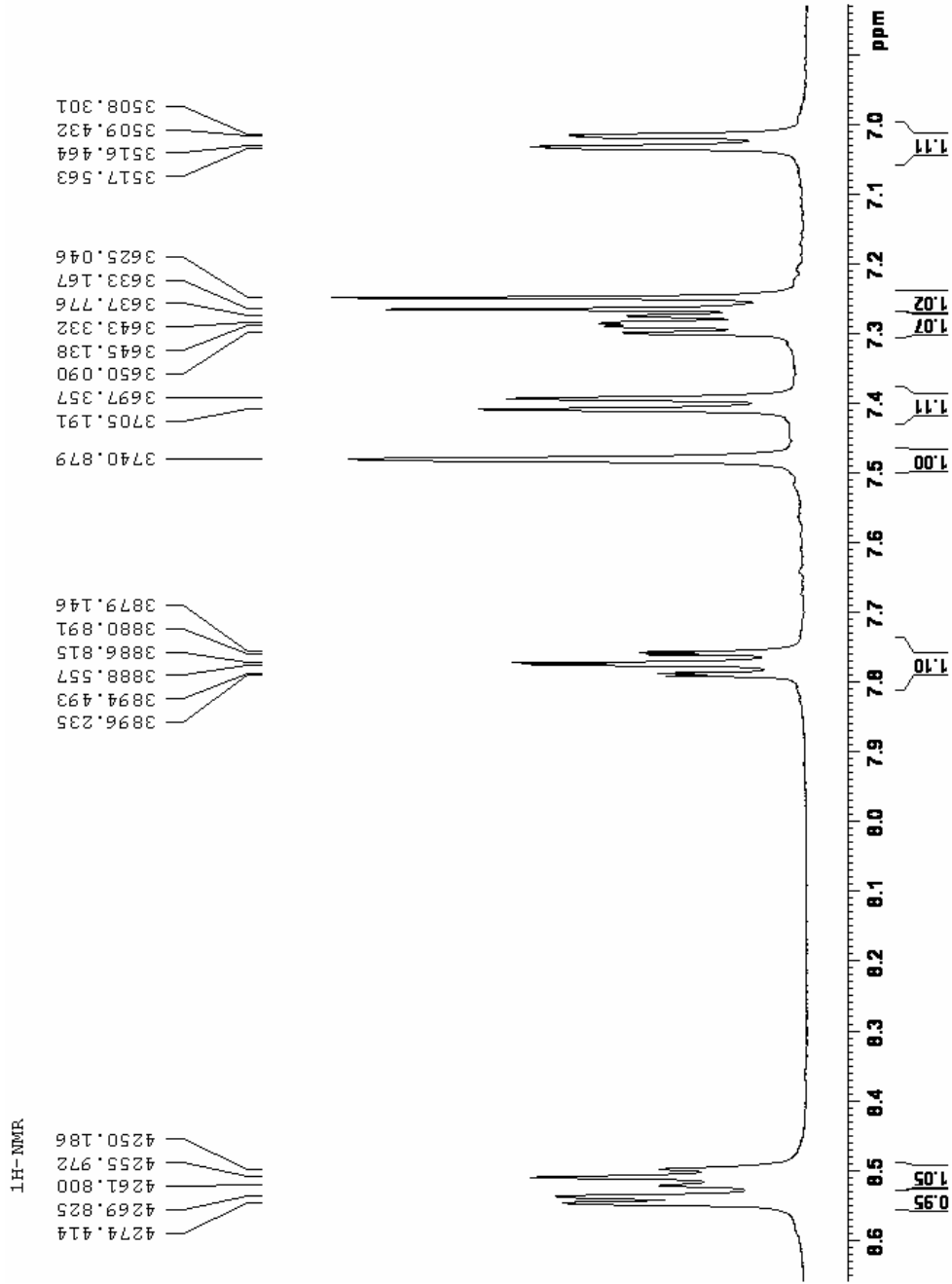




Şekil .9.3. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



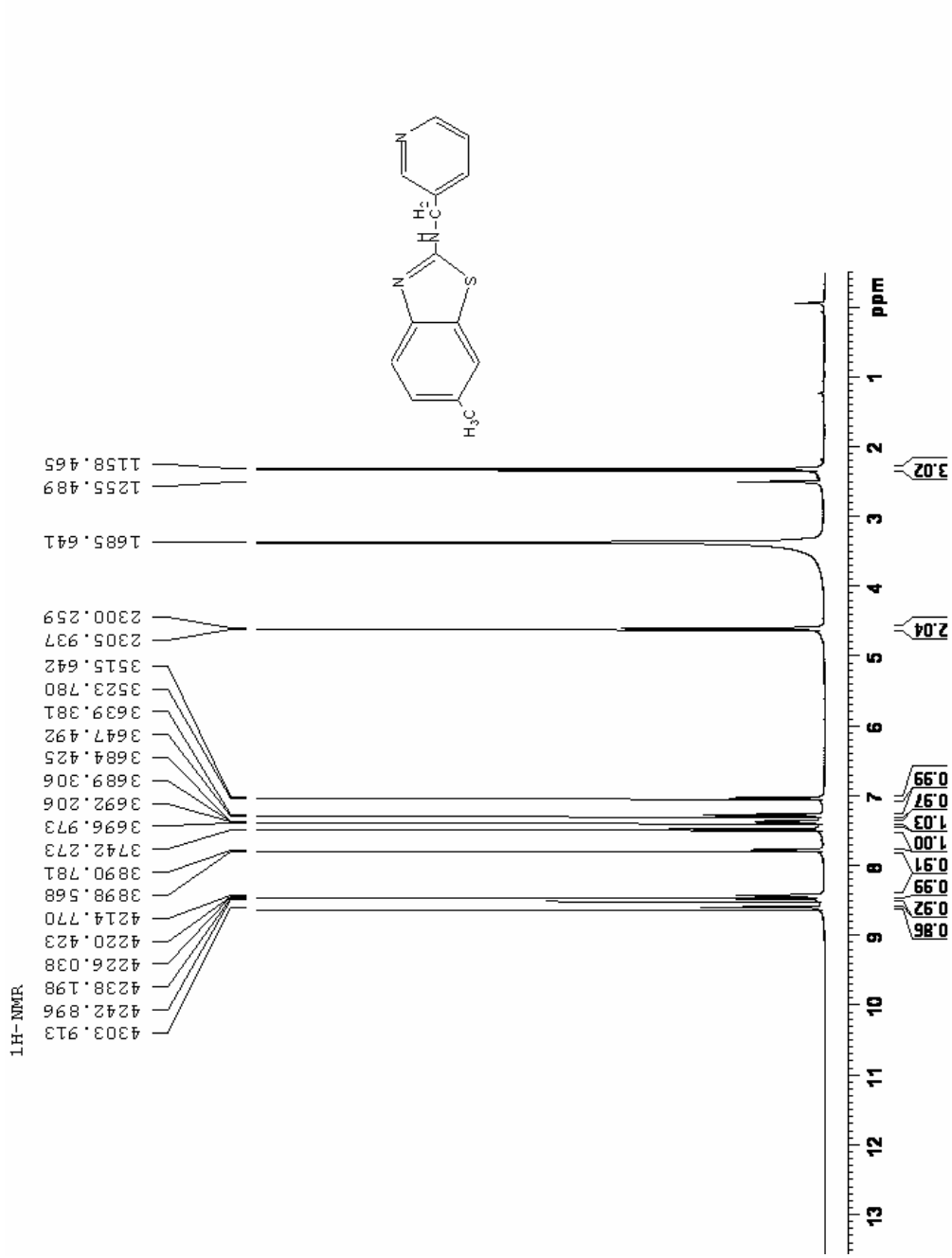
Şekil .9.3.a. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotriazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



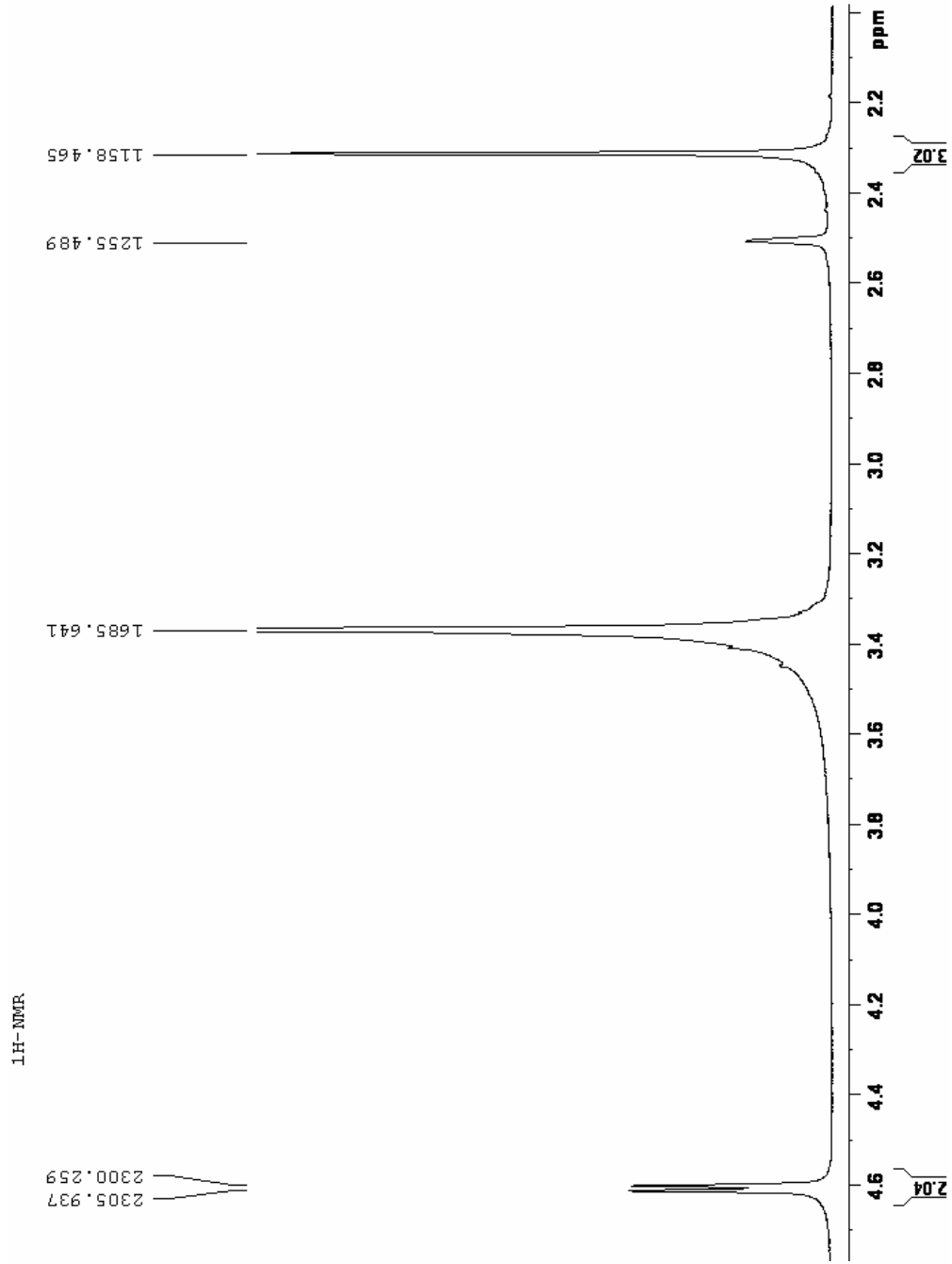
Şekil .9.3.b. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



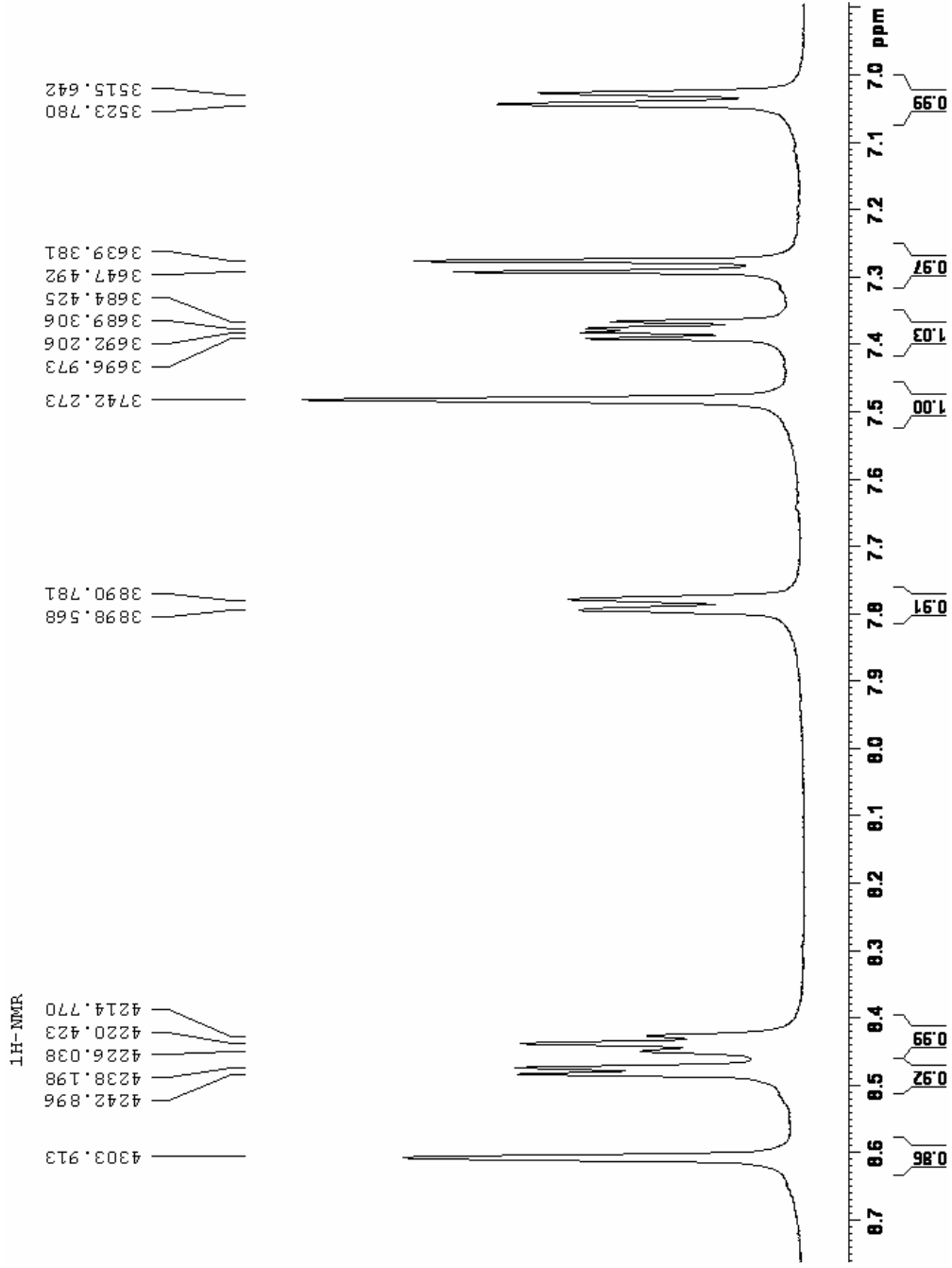
Şekil 9.4. 6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹³C-NMR spektrumu



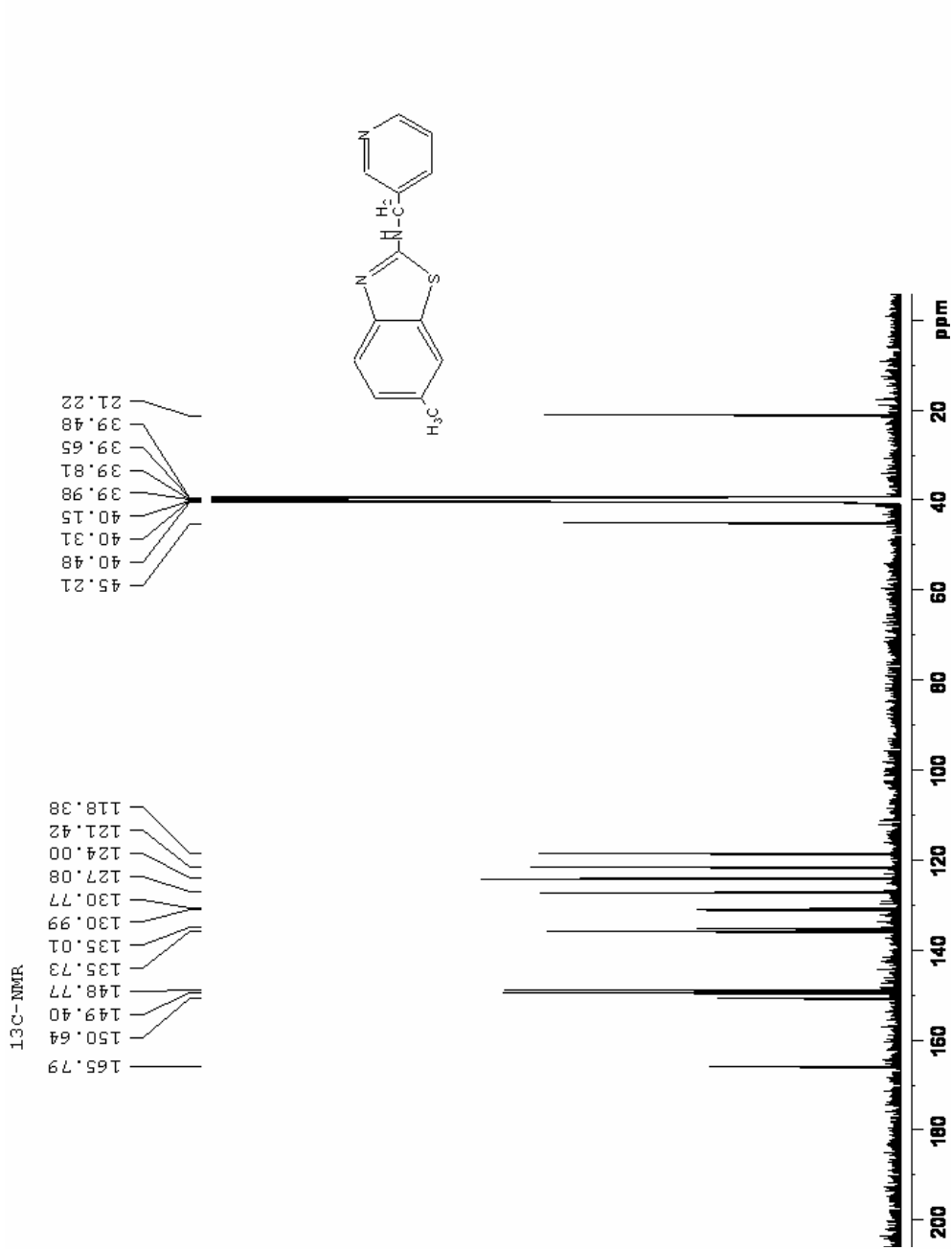
Şekil 9.5. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



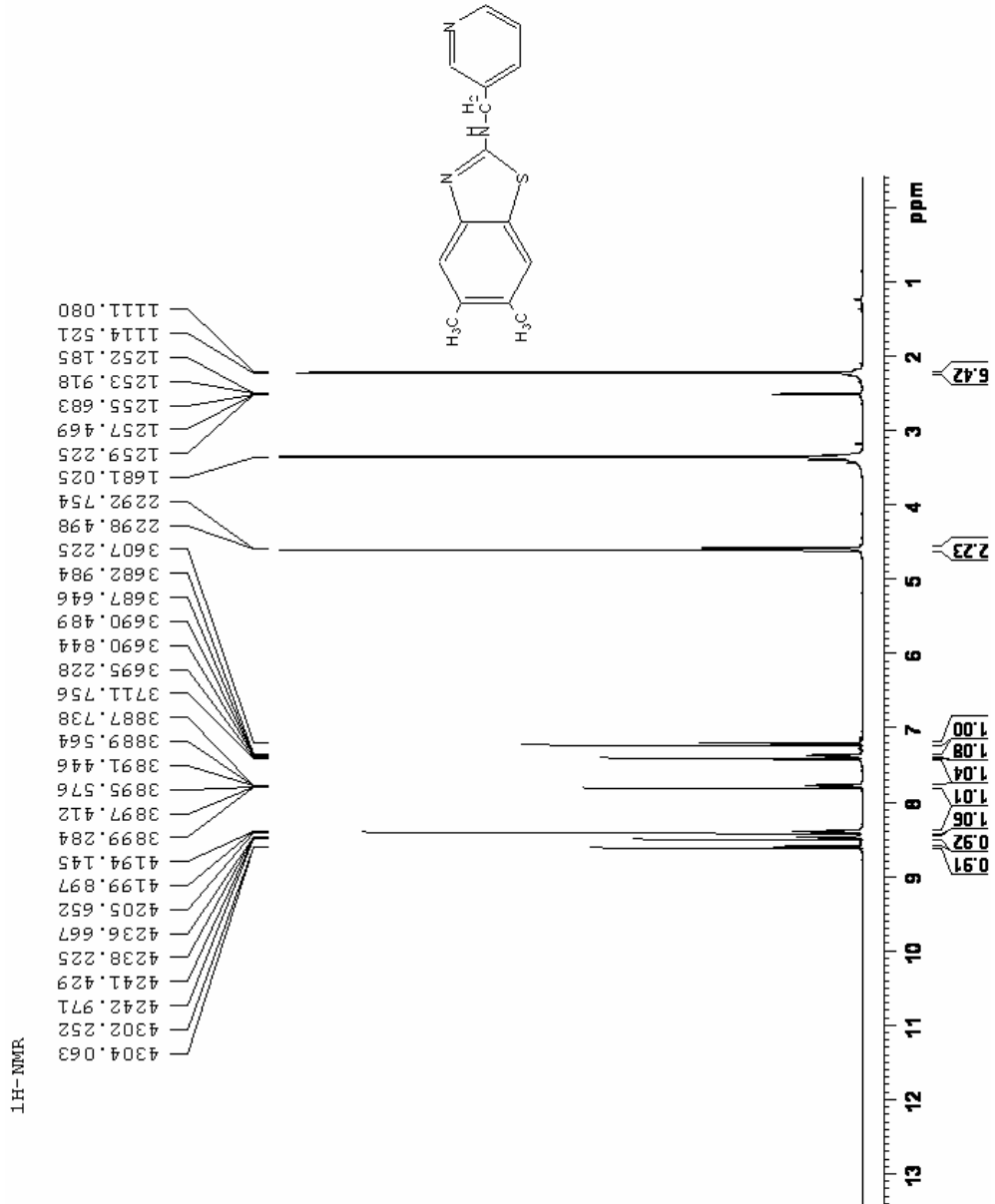
Şekil 9.5.a. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotriazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



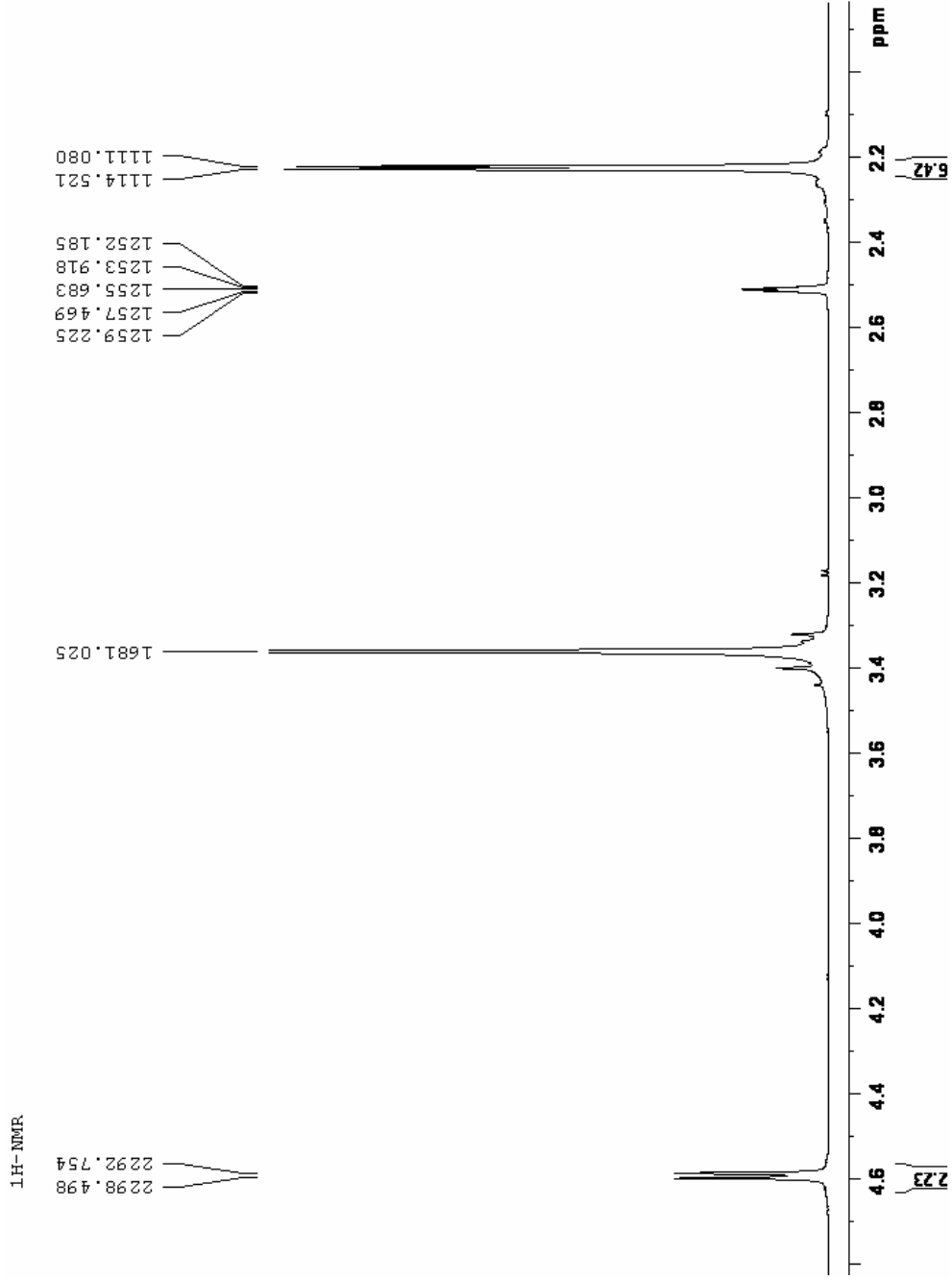
Şekil 9.5.b. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



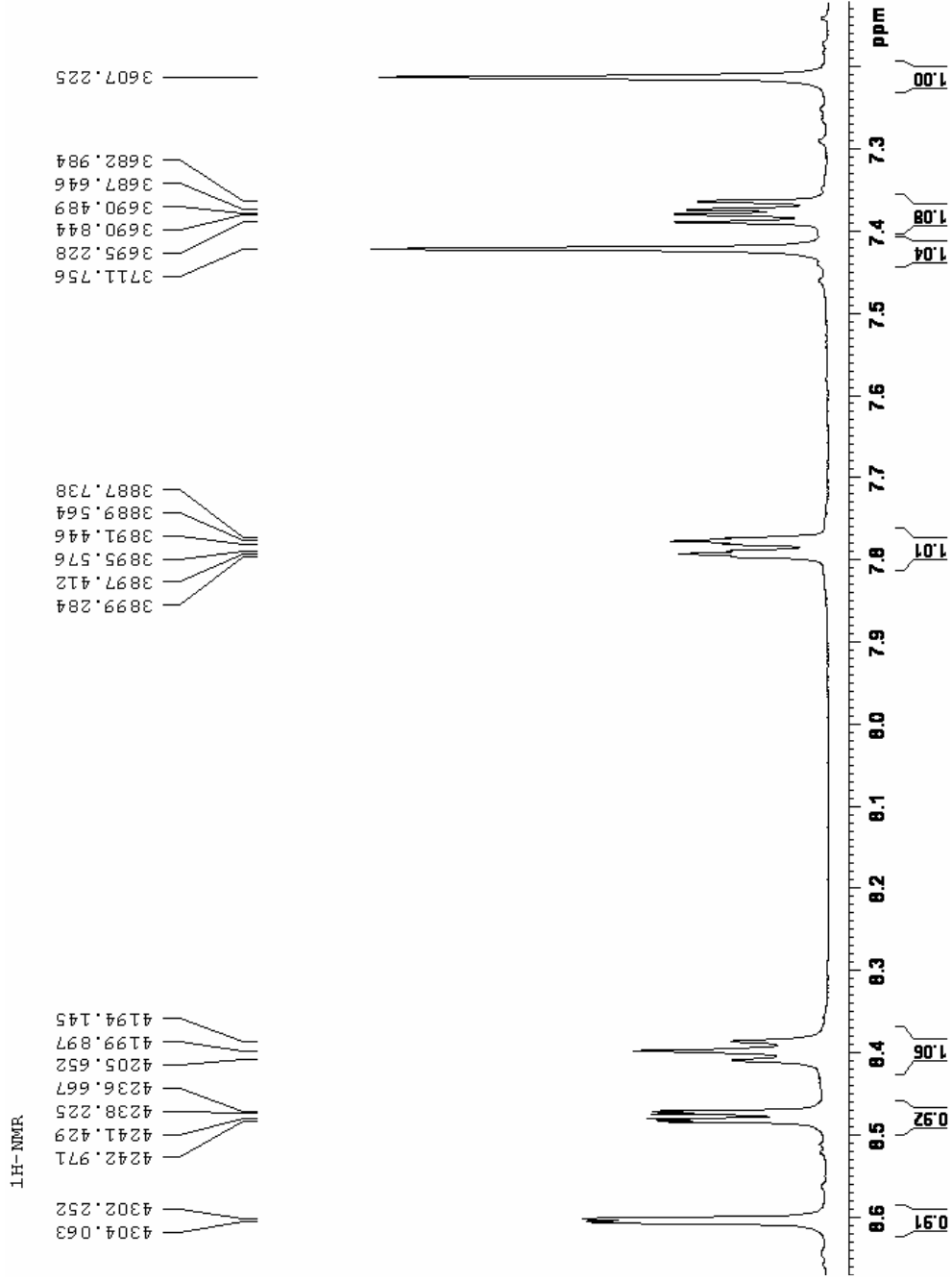
Şekil 9.6. 6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹³C-NMR spektrumu



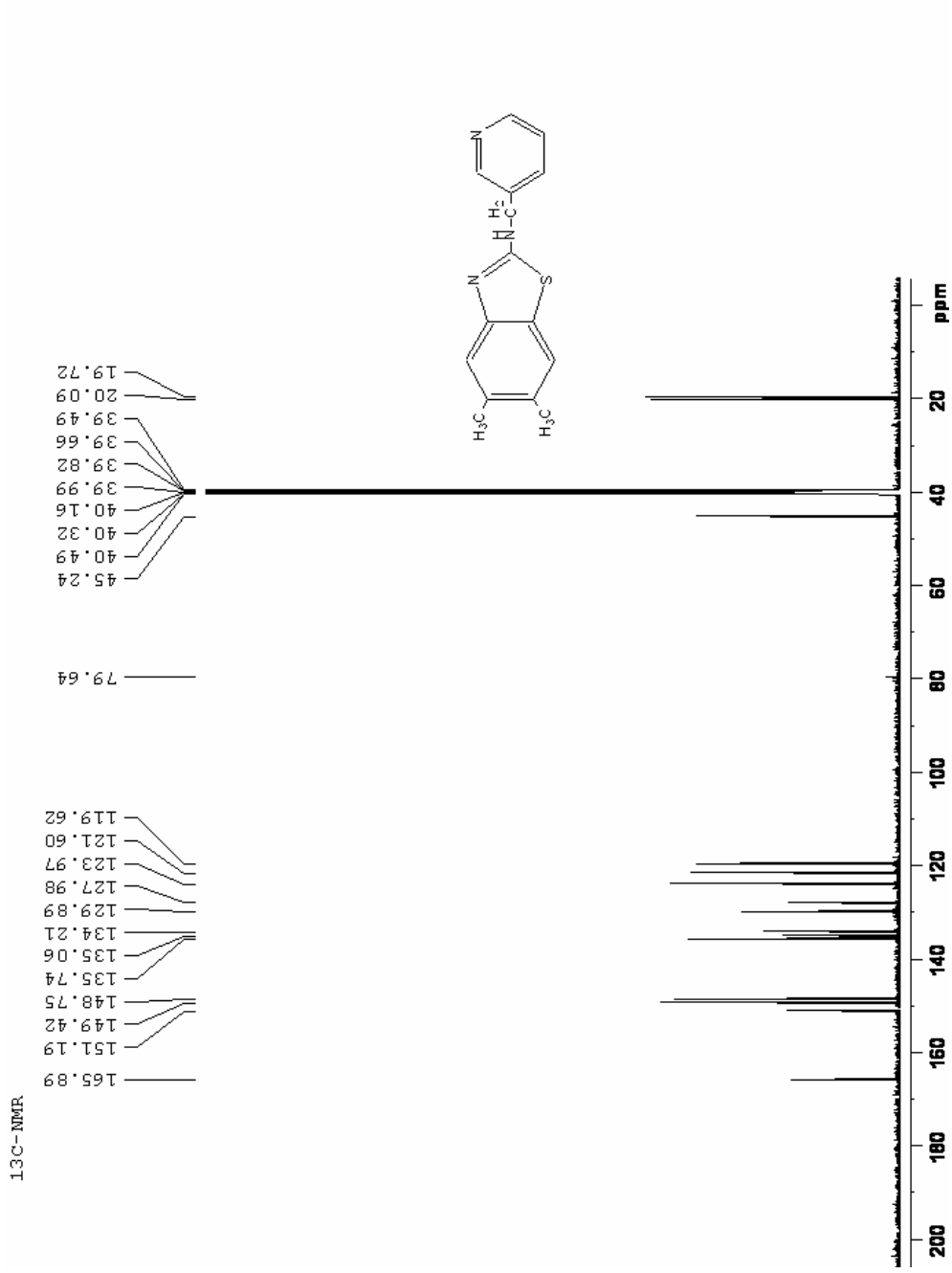
Şekil 9.7. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



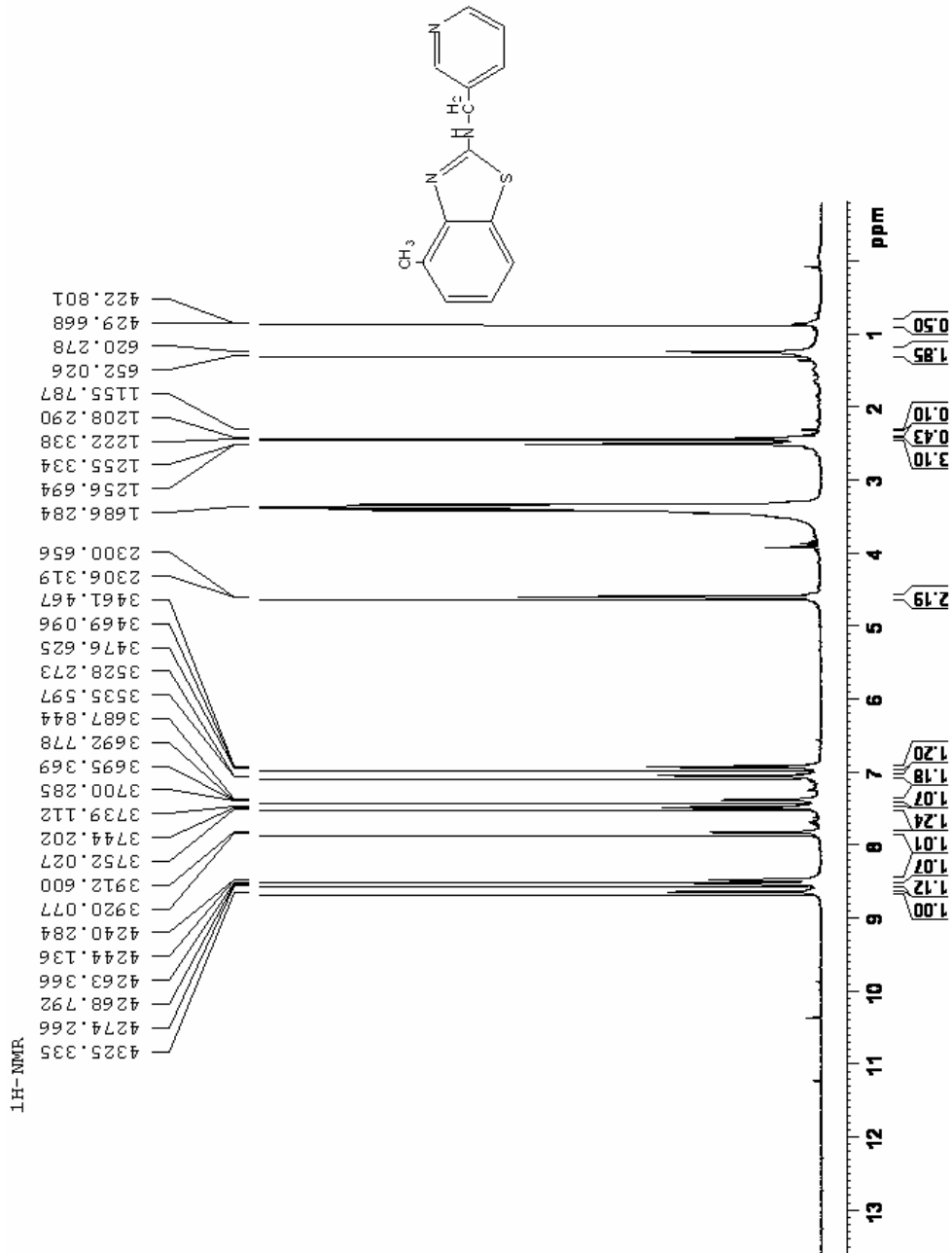
Şekil 9.7.a. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



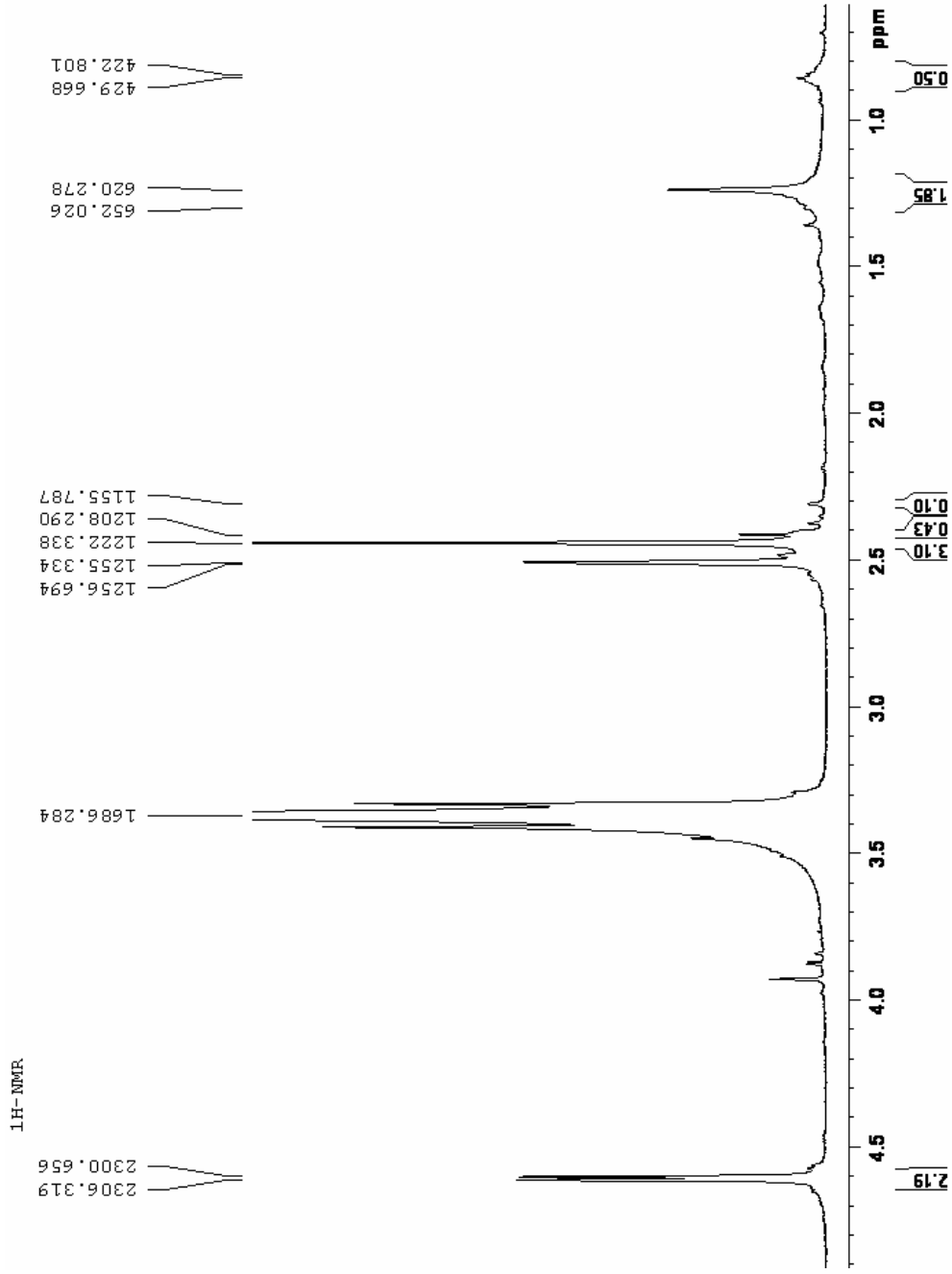
Şekil 9.7.b. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



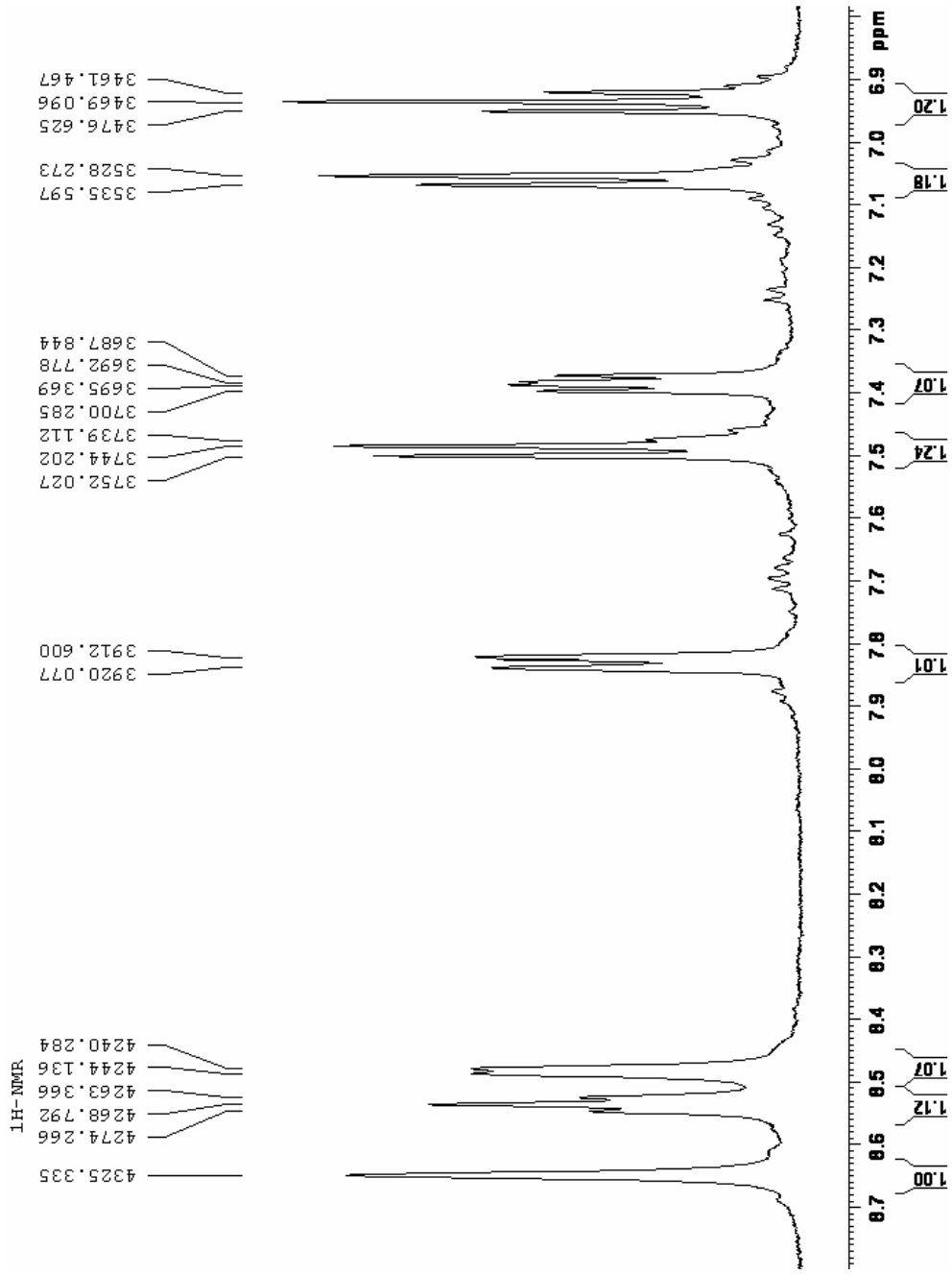
Şekil 9.8. 5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹³C-NMR spektrumu



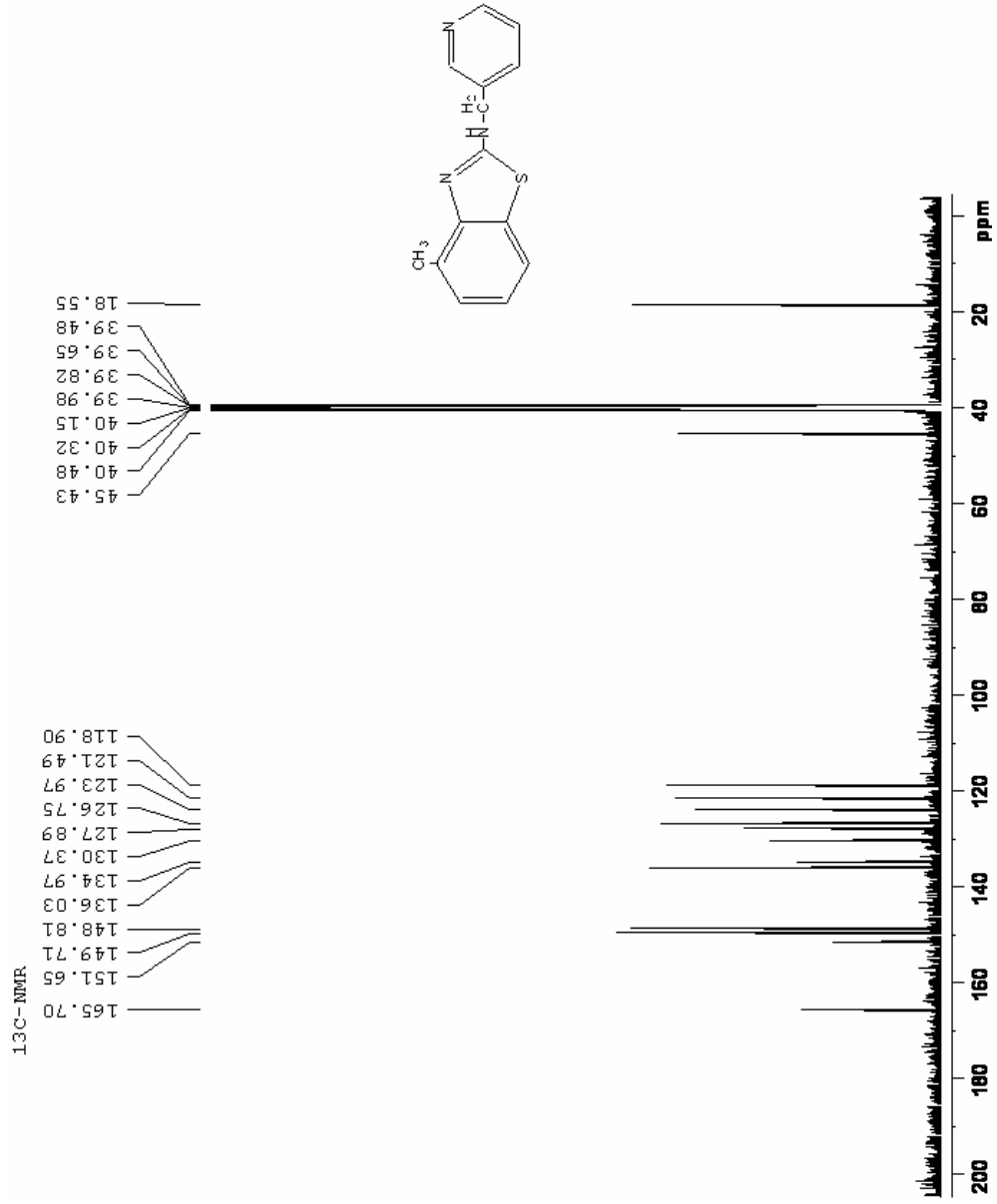
Şekil 9.9. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



Şekil 9.9.a. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



Şekil 9.9.b. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹H-NMR spektrumu



Şekil 9.10. 4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in ¹³C-NMR spektrumu

BÖLÜM 10

SONUÇ VE TARTIŞMA

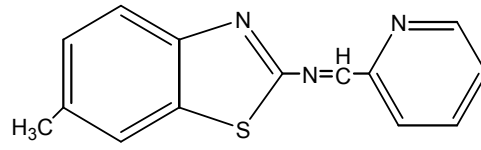
Amaç kısmında belirtildiği gibi piridin benzotiyazol Schiff bazları sentezi ve indirgenmesi reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi istenmiştir. Tartışma iki bölümde planlanmıştır.

1. Piridinli benzotiyazol Schiff bazlarının sentezi, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum analizleri ve elementel analizleri.
2. Piridinli benzotiyazol Schiff bazlarının NaBH_4 ile indirgenmesi, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum analizleri ve elementel analizleri.

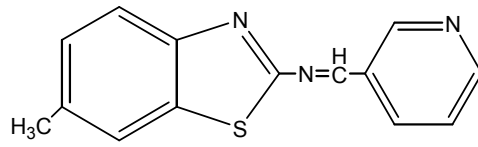
10.1. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının Sentezi, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$

Spektrumları ve Elementel Analizleri

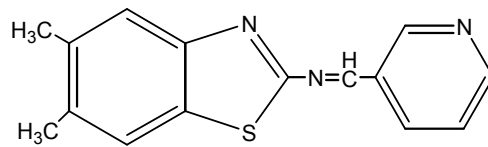
Piridin-2-karbaldehit, piridin-3-karbaldehit ile 2-amino-6-metilbenzotiyazol başlangıç maddeleri kullanılarak ve 2-amino-5,6-dimetilbenzotiyazol, 2-amino-4-metilbenzotiyazol ile piridin-3-karbaldehit başlangıç maddeleri kullanılarak piridinli Schiff bazları (**20**, **21**, **22**, **23**) Paulo Vicini ve arkadaşlarının yöntemine (2003) göre sentezlenmiştir.



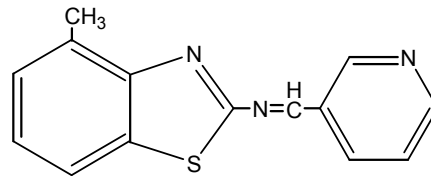
(20)



(21)



(22)



(23)

Şekil 10.1.

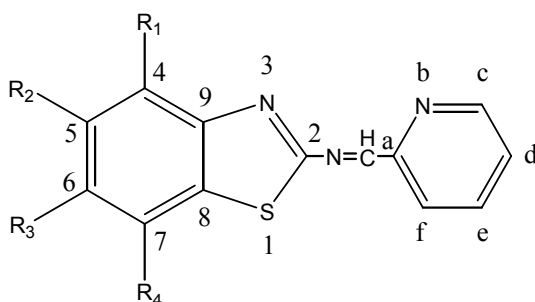
Sentezlenen bütün piridinli benzotiyazol Schiff bazlarının C=N imin piki 1600-1610 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

Çizelge 10.1. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının (**20**, **21**, **22**, **23**) IR (KBr) Spektrum Verileri

Schiff Bazı	C=N (ν_{\max}) cm^{-1}	Aromatik Yapı (ν_{\max}) cm^{-1}	Alifatik $-\text{CH}_3$ (ν_{\max}) cm^{-1}
20	1606	1569-1466	2917
21	1601	1560,1479	2916
22	1610	1538-1461	2919
23	1600	1526-1472	2921

Piridinli benzotiyazol Schiff bazları (**20**, **21**, **22**, **23**) için 1600-1610 pikleri yapıyı desteklemiştir.

Sentezlenen piridinli benzotiyazol Schiff bazlarının (**20**, **21**, **22**, **23**) $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları alınmıştır.



20 ($R_1, R_2, R_4 = \text{H}, R_3 = -\text{CH}_3$ ve $b = \text{N}$)

21 ($R_1, R_2, R_4 = \text{H}, R_3 = -\text{CH}_3$ ve $c = \text{N}$)

22 ($R_1, R_4 = \text{H}, R_2, R_3 = -\text{CH}_3$ ve $c = \text{N}$)

23 ($R_2, R_3, R_4 = \text{H}, R_1 = -\text{CH}_3$ ve $c = \text{N}$)

6-metil-N-(piridin-2-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in (**20**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre Schiff bazı sentezlenmiş ancak % 70 oranında safsızlık içerdiği gözlenmiştir. Saflaştırma teknikleri kullanıldıktan sonra saflaştırma tam olarak gerçekleştirilememiş bu nedenle tezde $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna yer verilmemiştir.

6-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in **(21)** $^1\text{H-NMR}$ spektrumu yapıyı desteklemiştir. 2.47 ppm' de 3 protonluk singlet, 9.28 ppm' de 1 protoluk singlet ve aromatik bölgede 7 protonluk sinyaller gözlenmiştir (Şekil 10.3.). 2.47 ppm' deki 3 protonluk singletin benzotiyazol halkasındaki $-\text{CH}_3$ (metil) protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 9.28 ppm' de 1 protoluk singletin $\text{CH}=\text{N}$ imin grubundaki $-\text{CH}$ (metin) protununa ait olduğu gözlenmiştir. Aromatik bölgenin genişletilmiş spektumundan aromatik protonlar işaretlenmiştir (Şekil 10.3.a. ve Şekil 10.3.c.). Genişletilmiş $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 9.21 ppm ve 7.90 ppm' deki birer protoluk singletler sırasıyla Hb ve H7 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 8.81 ppm ($J_{de} = 4.78$ Hz) ve 8.46 ppm ($J_{ed} = 7.96$ Hz) değerindeki birer protonluk dubletin dubleti ile dubletin tripletinin sırasıyla Hd ve He protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 7.86 ppm ($J_{4,5} = 8.28$ Hz), 7.63 ppm ($J_{fe} = 7.68$ Hz) ve 7.37 ppm ($J_{5,4} = 8.28$ Hz) birer protonluk dublet ve dubletin dubletleri sırasıyla H4, Hf, H5 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir (Çizelge 10.3.).

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 21.24 ppm' deki pikin benzotiyazol halkasındaki metil ($-\text{CH}_3$) grubuna ait karbon ve 170.34 ppm' deki pikin azometin azotuna ($-\text{CH}=\text{N}-$) bağlı ipso karbonuna ait olduğu tahmin edilmiştir. Yapımızdaki hidrojen içermeyen karbonlar C2, Ca, C6, C8 ve C9 karbonları olup sırasıyla 155.07, 154.00, 149.75, 135.84, ve 134.80 ppm'de gözlenmişlerdir (Şekil 10.8. ve çizelge 10.5.). $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 165.58, 152.20, 136.54, 128.71, 124.82, 122.90 ve 122.47 ppm' deki sinyaller sırasıyla Cd, Ce, C4, Cb, C7, C5 ve Cf karbonlarına aittir (Çizelge 10.5.).

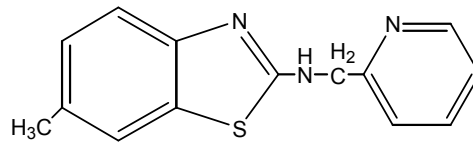
Elementel analiz (%) : C. 65.94 (66.38), H. 4.379 (4.38), N. 16.35 (16.59), S. 12.523 (12.66)

5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in **(22)** $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre Schiff bazı sentezlenmiş ancak % 90 oranında safsızlık içerdiği gözlenmiştir. Saflaştırma teknikleri kullanıldıktan sonra saflaştırma tam olarak gerçekleştirilememiş bu nedenle tezde $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna yer verilmemiştir.

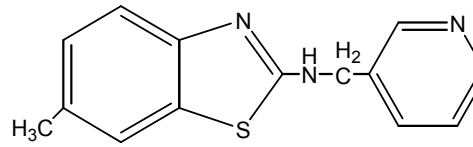
4-metil-N-(piridin-3-ilmetiliden)-1,3-benzotiyazol-2-amin' in **(23)** $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre Schiff bazı sentezlenmiş ancak % 50 oranında safsızlık içerdiği gözlenmiştir. Saflaştırma teknikleri kullanıldıktan sonra saflaştırma tam olarak gerçekleştirilememiş bu nedenle tezde $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna yer verilmemiştir.

10.2. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının NaBH₄ İle İndirgenmesi, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR Spektrumları ve Elementel Analizleri

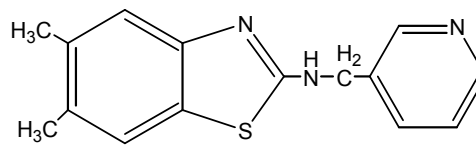
Piridin-2-karbaldehit, piridin-3-karbaldehit, ile 2-amino-6-metilbenzotiyazol başlangıç maddeleri kullanılarak ve 2-amino-5,6-dimetilbenzotiyazol, 2-amino-4-metilbenzotiyazol ile piridin-3-karbaldehit başlangıç maddeleri kullanılarak sentezlenen piridinli Schiff bazlarının NaBH₄ ile indirgenmişleri (**24**, **25**, **26**, **27**) P.N. Rylander'ın yöntemine (1967) göre indirgenmiştir.



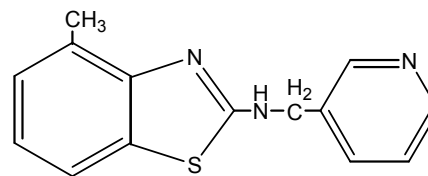
(24)



(25)



(26)



(27)

Şekil 10.2.

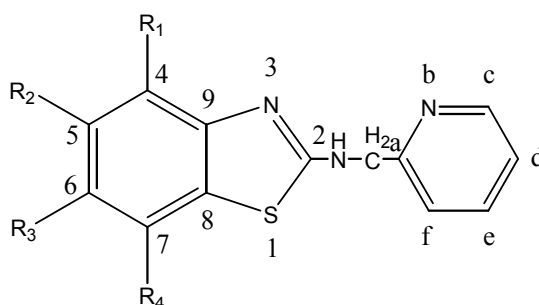
Sentezlenen bütün amino bileşiklerinin N-H piki 3350-3449 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

Çizelge 10.2. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının İle İndirgenmiş Ürünlerinin (24, 25, 26, 27) IR (KBr) Spektrum Verileri

İngirgenmişler	N-H Gerilmesi (ν_{max}) cm^{-1}	Aromatik Yapı (ν_{max}) cm^{-1}	Alifatik $-\text{CH}_3$ (ν_{max}) cm^{-1}
24	3436	1596-1544	2915
25	3449	1445	2919
26	3402	1585-1468	2918
27	3361	1540-1469	2922

Piridinli benzotiyazol Schiff bazlarının indirgenmiş ürünlerinin (24, 25, 26, 27) için 3350-3449 pikleri yapıyı desteklemiştir.

Sentezlenen piridinli benzotiyazol Schiff bazlarının indirgenmiş ürünlerinin (24, 25, 26, 27) $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları alınmıştır.



24 ($\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4 = \text{H}, \text{R}_3 = -\text{CH}_3$ ve $\text{b} = \text{N}$)

25 ($\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4 = \text{H}, \text{R}_3 = -\text{CH}_3$ ve $\text{c} = \text{N}$)

26 ($\text{R}_1, \text{R}_4 = \text{H}, \text{R}_2, \text{R}_3 = -\text{CH}_3$ ve $\text{c} = \text{N}$)

27 ($\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4 = \text{H}, \text{R}_1 = -\text{CH}_3$ ve $\text{c} = \text{N}$)

6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (24) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu yapıyı desteklemiştir. 2.32 ppm' de 3 protonluk singlet, 8.51 ppm' de 1 protonluk

triplet, 4.67 ppm' de 2 protonluk dublet ve aromatik bölgede 7 protonluk sinyaller gözlenmiştir (Şekil 10.4.). 2.32 ppm' deki 3 protonluk singletin benzotiyazol halkasındaki metil (-CH₃) protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 8.51 ppm' deki ($J_{\text{-NH-CH}_2} = 5.78$ Hz) 1 protonluk tripletin -NH-CH₂- amin grubundaki -NH protonuna, 4.67 ppm' deki ($J_{\text{-CH}_2\text{-NH}} = 5.83$ Hz) 2 protonluk dubletin -NH-CH₂- amin grubundaki metilen (-CH₂) protonlarına ait olduğu gözlenmiştir. Aromatik bölgenin genişletilmiş spektrumundan aromatik protonlar işaretlenmiştir (Şekil 10.4.b.). Genişletilmiş ¹H-NMR spektrumunda 7.48 ppm' deki 1 protonluk singlet H7 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 8.55 ppm ($J_{\text{cd}} = 4.59$ Hz), 7.4 ppm ($J_{\text{fe}} = 7.83$ Hz) ve 7.25 ppm ($J_{4,5} = 8.12$ Hz) değerindeki birer protonluk dubletlerin sırasıyla Hc, Hf ve H4 protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 7.77 ppm ($J_{\text{dc}} = 7.67$ Hz), 7.29 ppm ($J_{\text{ed}} = 8.76$ Hz) ve 7.03 ppm ($J_{5,4} = 8.14$ Hz) birer protonluk dubletin tripleti ve dubletin dubletleri sırasıyla Hd, He ve H5 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir (Çizelge 10.4.).

¹³C-NMR spektrumunda 21.22 ppm' deki pikin benzotiyazol halkasındaki metil (-CH₃) grubuna ait karbon ve 49.40 ppm' deki pikin -NH-CH₂ amin grubundaki metilen (-CH₂) grubuna ait karbon olduğu tahmin edilmiştir. Yapımızda hidrojen içermeyen karbonlar C2, Ca, C6, C8 ve C9 karbonları olup sırasıyla 166.01, 158.78, 150.70, 131.05 ve 130.63 ppm' de gözlenmişlerdir (Şekil 10.9. ve çizelge 10.6). ¹³C-NMR spektrumunda 149.45, 137.27, 127.01, 122.74, 121.63, 121.38 ve 118.30 ppm' deki sinyaller sırasıyla Cc, Cd, Ce, Cf, C4, C5 ve C7 karbonlarına aittir (Çizelge 10.6.).

Elementel analiz (%) : C. 65.40 (65.85), H. 5.210 (5.13), N. 16.10 (16.46), S. 12.15 (12.56)

6-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**25**) ¹H-NMR spektrumu yapıyı desteklemiştir. 2.32 ppm' de 3 protonluk singlet, 8.43 ppm' de 1 protonluk triplet, 4.6 ppm' de 2 protonluk dublet ve aromatik bölgede 7 protonluk sinyaller gözlenmiştir (Şekil 10.5.). 2.32 ppm' deki 3 protonluk singletin benzotiyazol halkasındaki metil (-CH₃) protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 8.43 ppm' deki ($J_{\text{-NH-CH}_2} = 5.62$ Hz) 1 protonluk tripletin -NH-CH₂- amin grubundaki -NH protonuna, 4.6 ppm' deki ($J_{\text{-CH}_2\text{-NH}} = 5.68$ Hz) 2 protonluk dubletin -NH-CH₂- amin grubundaki metilen (-CH₂) protonlarına ait olduğu gözlenmiştir. Aromatik bölgenin genişletilmiş spektrumundan aromatik protonlar işaretlenmiştir (Şekil 10.5.b). Genişletilmiş ¹H-NMR spektrumunda 8.61 ppm ve 7.48 ppm' deki birer protonluk singletler sırasıyla Hb

ve H7 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir. 8.47 ppm ($J_{de} = 4.7$ Hz), 7.78 ppm ($J_{fe} = 7.79$ Hz), 7.28 ppm ($J_{4,5} = 8.11$ Hz) ve 7.04 ppm ($J_{5,4} = 8.14$ Hz) değerindeki birer protonluk dubletlerin sırasıyla Hd, Hf, H4 ve H5 protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 7.37 ppm ($J_{ed} = 7.72$ Hz) 1 protonluk dubletin dubleti He protonuna ait olarak işaretlenmiştir (Çizelge 10.4.).

^{13}C -NMR spektrumunda 21.22 ppm' deki pikin benzotiyazol halkasındaki metil (-CH₃) grubuna ait karbon ve 45.21 ppm' deki pikin -NH-CH₂ amin grubundaki metilen (-CH₂) grubuna ait karbon olduğu tahmin edilmiştir. Yapımızda hidrojen içermeyen karbonlar C2, Ca, C6, C8 ve C9 karbonları olup sırasıyla 165.79, 150.64, 135.01, 130.99 ve 130.77 ppm' de gözlenmişlerdir (Şekil 10.10. ve çizelge 10.6.). ^{13}C -NMR spektrumunda 149.40, 148.77, 135.73, 127.08, 124.00, 121.42 ve 118.38 ppm' deki sinyaller sırasıyla Cb, Cd, Ce, Cf, C4, C5 ve C7 karbonlarına aittir (Çizelge 10.6.).

Elementel analiz (%) : C. 65.30 (65.85), H. 5.221 (5.13), N. 16.10 (16.46), S. 12.154 (12.56)

5,6-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**26**) ^1H -NMR spektrumu yapıyı desteklemiştir. 2.21 ve 2.23 ppm' de üçer protonluk 2 singlet, 8.39 ppm' de 1 protonluk triplet, 4.59 ppm' de 2 protonluk dublet ve aromatik bölgede 6 protonluk sinyaller gözlenmiştir (Şekil 10.6.). 2.21 ve 2.23 ppm' deki 3 protonluk singletin benzotiyazol halkasındaki metil (-CH₃) protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 8.39 ppm' deki ($J_{\text{-NH-CH}_2} = 5.75$ Hz) 1 protonluk tripletin -NH-CH₂- amin grubundaki -NH protonuna, 4.59 ppm' deki ($J_{\text{-CH}_2\text{-NH}} = 5.75$ Hz) 2 protonluk dubletin -NH-CH₂- amin grubundaki metilen (-CH₂) protonlarına ait olduğu gözlenmiştir. Aromatik bölgenin genişletilmiş spektrumundan aromatik protonlar işaretlenmiştir (Şekil 10.6.b.). Genişletilmiş ^1H -NMR spektrumunda 8.6 ppm, 7.43 ppm ve 7.21 ppm' deki birer protonluk singletler sırasıyla Hb, H4 ve H7 protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 8.48 ppm ($J_{de} = 4.75$ Hz) ve 7.38 ppm ($J_{fe} = 7.72$ Hz) değerindeki birer protonluk dubletin dubletlerinin sırasıyla Hd ve Hf protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 7.78 ppm ($J_{ed} = 7.85$ Hz) 1 protonluk dubletin tripleti He protonuna ait olarak işaretlenmiştir (Çizelge 10.4.).

^{13}C -NMR spektrumunda 20.09, 19.72 ppm' deki piklerin benzotiyazol halkasındaki metil (-CH₃) gruplarına ait karbonlar ve 45.24 ppm' deki pikin -NH-CH₂ amin grubundaki metilen (-CH₂) grubuna ait karbon olduğu tahmin edilmiştir.

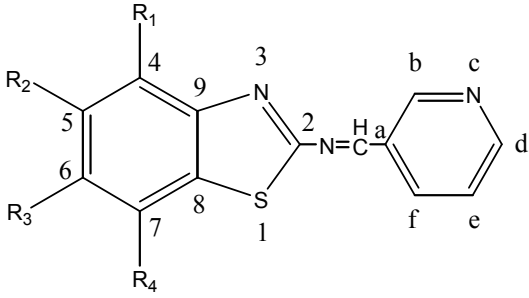
Yapımızda hidrojen içermeyen karbonlar C2, Ca, C5, C6, C8 ve C9, karbonları olup sırasıyla 165.89, 151.19, 135.06, 134.21, 129.89 ve 127.98 ppm' de gözlenmişlerdir (Şekil 10.11. ve çizelge 10.6.). ¹³C-NMR spektrumunda 149.42, 148.75, 135.74, 123.97, 121.60 ve 119.62 ppm' deki sinyaller sırasıyla C4, C7, Cb, Cd, Ce, ve Cf karbonlarına aittir (Çizelge 10.6.).

Elementel analiz (%) : C. 66.27 (66.88), H. 5.537 (5.61), N. 15.32 (15.60), S. 11.536 (11.90)

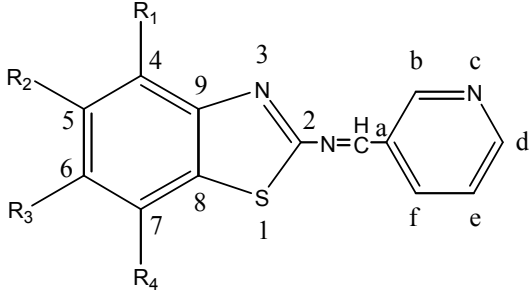
4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1,3-benzotiyazol-2-amin (**27**) ¹H-NMR spektrumu yapıyı desteklemiştir. 2.4 ppm' de 3 protonluk singlet, 8.54 ppm' de 1 protonluk triplet, 4.6 ppm' de 2 protonluk dublet ve aromatik bölgede 7 protonluk sinyaller gözlenmiştir (Şekil 10.7.). 2.4 ppm' deki 3 protonluk singletin benzotiyazol halkasındaki metil (-CH₃) protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 8.54 ppm' deki ($J_{\text{NH-CH}_2} = 5.48$ Hz) 1 protonluk tripletin -NH-CH₂- amin grubundaki -NH protonuna, 4.6 ppm' deki ($J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 5.66$ Hz) 2 protonluk dubletin -NH-CH₂- amin grubundaki metilen (-CH₂) protonlarına ait olduğu gözlenmiştir. Aromatik bölgenin genişletilmiş spektrumundan aromatik protonlar işaretlenmiştir (Şekil 10.7.b.). Genişletilmiş ¹H-NMR spektrumunda 8.65 ppm' deki 1 protonluk singlet Hb protonuna ait olarak işaretlenmiştir. 8.47 ppm ($J_{\text{de}} = 3.86$ Hz), 7.83 ppm ($J_{\text{fe}} = 7.48$ Hz), 7.48 ppm ($J_{7,6} = 7.83$ Hz) ve 7.06 ppm ($J_{5,6} = 7.33$ Hz) değerindeki birer protonluk dubletlerin sırasıyla Hd, Hf, H7 ve H5 protonlarına ait olduğu düşünülmüştür. 7.38 ppm ($J_{\text{ed}} = 7.515$ Hz) ve 6.93 ppm ($J_{6,5} = 7.53$ Hz) birer protonluk dubletin dubleti ve triplet sırasıyla He ve H6 protonlarına ait olarak işaretlenmiştir (Çizelge 10.4.).

¹³C-NMR spektrumunda 18.55 ppm' deki pikin benzotiyazol halkasındaki metil (-CH₃) grubuna ait karbon ve 45.43 ppm' deki pikin -NH-CH₂ amin grubundaki metilen (-CH₂) grubuna ait karbon olduğu tahmin edilmiştir. Yapımızda hidrojen içermeyen karbonlar C2, Ca, C4, C8 ve C9 karbonları olup sırasıyla 165.70, 151.65, 134.97, 130.37 ve 1127.89 ppm' de gözlenmişlerdir (Şekil 10.12. ve çizelge 10.6.). ¹³C-NMR spektrumunda 149.71, 148.81, 136.03, 126.75, 123.97, 121.49 ve 118.90 ppm' deki sinyaller sırasıyla Cb, Cd, Ce, Cf, C5, C6 ve C7 karbonlarına aittir (Çizelge 10.6.).

Çizelge 10.3. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazının (21) ^1H -NMR Spektrum Verileri

	
Proton No	21, R ₁ , R ₂ , R ₄ = H, R ₃ = -CH ₃ ve c = N
H1
H2
H3
H4	7.86 (1H, d, J _{4,5} = 8.28 Hz)
H5	7.37 (1H, dd, J _{5,4} = 8.28 Hz)
H6
H7	7.90 (1H, s)
H8
H9
Ha
Hb	9.21 (1H, s)
Hc
Hd	8.81 (1H, dd, J _{de} = 4.78 Hz)
He	8.46 (1H, dt, J _{ed} = 7.96 Hz)
Hf	7.63 (1H, dd, J _{fe} = 7.68 Hz)
N=CH	9.28 (1H, s)
CH ₃	2.47 (3H, s)

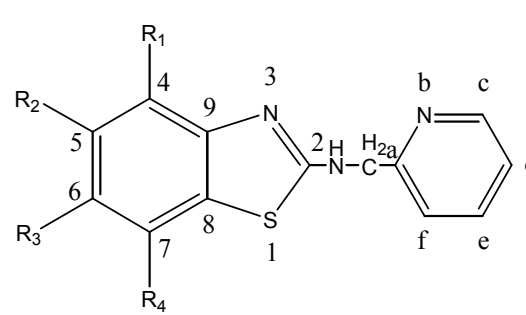
Çizelge 10.4. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazının (21) ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

	
Karbon No	21, R ₁ , R ₂ , R ₄ = H, R ₃ = -CH ₃ ve c = N
C1
C2	155.07
C3
C4	136.54
C5	122.90
C6	149.75
C7	124.82
C8	135.84
C9	134.80
Ca	154.00
Cb	128.71
Cc
Cd	165.58
Ce	152.20
Cf	122.47
N=CH	170.34
CH ₃	21.24

Çizelge 10.5. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının İndirgenmiş Ürünlerinin (24, 25, 26, 27) ¹H-NMR Spektrum Verileri

Proton No	24, R ₁ , R ₂ , R ₄ = H, R ₃ = -CH ₃ ve b = N	25, R ₁ , R ₂ , R ₄ = H, R ₃ = -CH ₃ ve c = N	26, R ₁ , R ₄ = H, R ₂ , R ₃ = -CH ₃ ve c = N	27, R ₂ , R ₃ , R ₄ = H, R ₁ = -CH ₃ ve c = N
H1
H2
H3
H4	7.25 (1H, d, J _{4,5} = 8.12 Hz)	7.28 (1H, d, J _{4,5} = 8.11 Hz)	7.43 (1H, s)
H5	7.03 (1H, dd, J _{5,4} = 8.14 Hz)	7.04 (1H, d, J _{5,4} = 8.14 Hz)	7.06 (1H, d, J _{5,6} = 7.83 Hz)
H6	6.93 (1H, t, J _{6,5} = J _{6,7} = 7.53 Hz)
H7	7.48 (1H, s)	7.48 (1H, s)	7.21 (1H, s)	7.48 (1H, d, J _{7,6} = 7.83 Hz)
H8
H9
Ha
Hb	8.61 (1H, s)	8.6 (1H, s)	8.65 (1H, s)
Hc	8.55 (1H, d, J _{cd} = 4.59 Hz)
Hd	7.77 (1H, dt, J _{de} = 7.67 Hz)	8.47 (1H, d, J _{de} = 4.7 Hz)	8.48 (1H, dd, J _{de} = 4.75 Hz)	8.47 (1H, d, J _{de} = 3.86 Hz)
He	7.29 (1H, dd, J _{ed} = 8.76 Hz)	7.37 (1H, dd, J _{ed} = 7.72 Hz)	7.78 (1H, dt, J _{ed} = 7.85 Hz)	7.38 (1H, dd, J _{ed} = 7.515 Hz)
Hf	7.4 (1H, d, (J _{fe} = 7.83 Hz)	7.78 (1H, d, J _{fe} = 7.79 Hz)	7.38 (1H, dd, J _{fe} = 7.72 Hz)	7.83 (1H, d, J _{fe} = 7.48 Hz)
NH-CH ₂	8.51 (1H, t, J _{NH-CH2} = 5.78 Hz)	8.43 (1H, t, J _{NH-CH2} = 5.62 Hz)	8.39 (1H, t, J _{NH-CH2} = 5.75 Hz)	8.54 (1H, t, J _{NH-CH2} = 5.48 Hz)
NH-CH ₂	4.67 (2H, d, J _{CH2-NH} = 5.83 Hz)	4.6 (2H, d, J _{CH2-NH} = 5.68 Hz)	4.59 (2H, d, J _{CH2-NH} = 5.75 Hz)	4.6 (2H, d, J _{CH2-NH} = 5.66 Hz)
CH ₃	2.32 (3H, s)	2.32 (3H, s)	2.21 ve 2.23 (3H, s)	2.4 (3H, s)

Çizelge 10.6. Piridinli Benzotiyazol Schiff Bazlarının İndirgenmiş Ürünlerinin (24, 25, 26, 27) ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

				
Karbon No	24, R ₁ , R ₂ , R ₄ = H, R ₃ = -CH ₃ ve b = N	25, R ₁ , R ₂ , R ₄ = H, R ₃ = -CH ₃ ve c = N	26, R ₁ , R ₄ = H, R ₂ , R ₃ = -CH ₃ ve c = N	27, R ₂ , R ₃ , R ₄ = H, R ₁ = -CH ₃ ve c = N
C1
C2	166.01	165.79	165.89	165.70
C3
C4	121.63	124.00	149.42	134.97
C5	121.38	121.42	135.06	123.97
C6	150.70	135.01	134.21	121.49
C7	118.30	118.38	148.75	118.90
C8	131.05	130.99	129.89	130.37
C9	130.63	130.77	127.98	127.89
Ca	158.78	150.64	151.19	151.65
Cb	149.40	135.74	149.71
Cc	149.45
Cd	137.27	148.77	123.97	148.81
Ce	127.01	135.73	121.60	136.03
Cf	122.74	127.08	119.62	126.75
NH-CH ₂	49.40	45.21	45.24	45.43
CH ₃	21.22	21.22	20.09 ve 19.72	18.55

KAYNAKLAR DİZİNİ

Andreani, A., Granaiola, M., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M.,
Garaliene, V., Farruggia, G., Masotti, L., 2004, *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 1121.

Bagley et. al., 2001, *Synlett*, 1149-1151.

Baraldi, P.G., Tabrizi, M.A., Preti, D., Bovers, A., Fruttarolo, F., Romagnoli, B., Zaid,
N.A., Moorman, A.R., Varani, K., Borea, P.A., 2005, *J. Med. Chem.*, 48, 5001.

Baumgrass, R., Weiwad, M., Edmann, F.J., 2001, *Biol. Chem.*, 276, 47914-47921.

Bera, C.R., Chattopadhyay, S. and Sengupta, G.P., 1979, *J. Indian Chem. Soc.*, LVI,
416-418.

Bestmann, H.J. and Seng, F., 1965, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1373.

Bossert, F., Meyer, H., Wehinger, E., 1981, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 20, 762.

Braylants, A. and Feytmants-de Medicis, E., 1970, In Patai, *The chemistry of the
carbon-nitrogen double bond*, Interscience Publishers, New York, 465-504.

Breyholz, H.J., Schafers, M., Wagner, S., Holtke, C., Kopka, K., 2005, *J. Med. Chem.*,
48, 3400.

Brown, H.C., Daniel, O.H., Mc. and Haflinger, O., 1955, *Determination of organic
Structure by physical methods*, Academic Press New York, Vol. 1.

Cimerman, Z., Galic, N., Bosner, B, 1997, *Anal. Chim. Acta* 343, 145.

Daisley, R.W. and Shah, V.K., 1984, *J. Pharm. Sci.*, 73, 407.

Danishefsky, et. al., 1971, *JACS*, 93, 4074.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Dardoize, F., Mareau, J., Gaudemar, M., 1972, 1973, Bull. Soc. Chim. Fr., 3841, 1668.
- Daroize, F. and Gaudemar, M., 1974, Bull. Soc. Chim. Fr., 939.
- Davioud-Charvet, E., Delarue, S., Biot, C., Schwobel, B., Boehme, C.C., Mussigbrodt, A., Maes, L., Sergheaert, C., Grellier, P., Schirmer, R.H., Becker, K., 2001, J. Med. Chem., 44, 4268.
- Dayagi, S. and Degani, Y., 1970, In Patai, The chemistry of the carbon-nitrogen double bond, Interscience Publishers, New York, 465-504.
- Eisner, U. and Kuthan, J., 1972, Chem. Rev., 72, 1.
- Farrar, W.N., 1963, Rec. Chem. Prg., 29, 85-100.
- Fessenden Ralph J., Fessenden Joan S., 1990, Organic Chemistry.
- Fields, E.K. and Sandri, J.M., 1959, Chem. Ind., 1216.
- Flack, M.R., Pyle, R.G., Mullen, N.M., Lorenzo, B., Wu, Y.W., Knazek, R.A., Nusule, B.C., Reidenberg, M.M., 1993, J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 1019-1024.
- Fritz, J.E., Hipskind, P.A., Lobb, K.L., Nixon, J.A., Threlkeld, P.G., Gitter, B.D., McMillian, C.L., Kaldor, S.W., 2001, Boorg. Med.Chem. Lett., 11, 1643.
- Geary, W.J., Nicklers, G., Pollard, F.H., 1962, Anal. Chim. Acta 27, 71.
- Grandberg, I.I., 1964, J. Gen. Chem., 34, 570.
- Grundon, M.F. and Scott, M.D., 1964, J. Chem. Soc., 5674.
- Hockova, D., Holy, A., Masojidkova, M., Andrei, G., Snoeck, R., De Clerq, E., Balzarini, J., 2004, Bioorg. Med. Chem., 12, 3197.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Holzbecher, Z. And Trung, H.V., 1976, Coll. Czech. Chem. Comm. 41, 1506.
- Hortmann, A.G. and Robertson, D.A., 1963, J. Am. Chem. Soc., 89, 5974.
- Huet, J., 1964, Bull. Soc. Chim. Fr., 952, 960, 973pp.
- Huili, C. and Chang, T.C., 1991, Eur. Polym. J., 56, 2296-2298.
- Jentzsch, J., Fabian, J., Mayer, R., 1962, Chem. Ber., 95-1764.
- Kallen, R.G., Korpella, T., Martell, A.E., Matsushima, Y., Matzler, C.M., Morozov, Y.V., Ralston, I.M., Savin, F.A., Toschinsky, Y.M., Ueno, H., in: Christen, P., Matzler, D.E. (Eds), 1985, Transaminases, Wiley, New York, p.37.
- Katiyar, Saruagya, S., Raut, K.B., Arvindakshan, P.A., 1969, Curr. Sci., 38, 242. (10), 242-3).
- Kelly and Liu, 1985, JACS, 107, 4998-4999.
- Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., 1954, Grignard reactivions of nonmetallic substances, Prentice-Hill. Englewood Cliffs. N.J., 138-414 pp.
- Kirmse, W., 1971, Carbene chem., Academic Press. Inc., 412-414.
- Kröhnke, 1976, Synthesis, 1-24.
- Kuz'min, V.E., Lozitsky, V.P., Kamalov, G.L., Lozitskaya, R.N., Zheltvay, A.I., Fedtchouk, A.S., Kryzhanovsky, D.N., Kovdienko, N.A., Vanden Eynde, J.J., Dyachenko, N.S., Nosach, L.N., 2000, Exper. Oncology, 22 Supp. 2, 16.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Kuz'min, V.E., Artemenko, A.G., Lozitsky, V.P., Muratov, E.N., Fedtchouk, A.S., Dyachenko, N.S., Nosach, L.N., Gridina, T.L., Shitikova, L.I., Mudrik, L.M., Chelombitko, V.A., Zheltvay, A.I., Vanden Eynde, J.J., 2002, *Acta Biochim. Pol.*, 49, 157.
- Lehr, M., 1997, *J. Med. Chem.*, 40, 2694.
- Leonard, N.J., Jann, K., Paukstelis, J.W. and Steinhard, C.K., 1963, *J. Org. Chem.*, 28, 1499.
- Lokhande, P.D. and Ghiya, B.J., 1991, *J. Indian Chem. Soc.*, 68 (412-3).
- Ma, Z., Hano, Y., Nomura, T., Chen, Y., 1997, *Heterocycles*, 46, 541.
- Magnusson, B., 1962;1963, *Acta Chem. Scand.*, 16, 1536; 17, 273.
- Malkov et. al., 2001, *Tet. Lett.*, 42, 3045-3048.
- March, J., 1977, *Advanced Organic Chem.*, 1328.
- Maquestiau, A., Mayence, A., Vanden Eynde, J.J., 1991, *Tetrahedron Lett.*, 32, 3839.
- Meagher, K.L., Mewshaw, R.E., Evrard, D.A., Zhou, P., Smith, D.L., Scerni, R., Spangler, T., Abulhawa, S., Shi, X., Schechter, L.E., Andree, T.H., 2001, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 1885.
- Mekouar, K., Mouscadet, J.F., Desmaele, D., Subra, F., Leh, H., Savoure, D., Auclair, C., d' Angelo, J., 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 2846.
- Meyers, A.I. and Adickes, H.W., 1969, *Tetrahedron Lett.*, 5151.
- Moody et. al., 2000, *JACS*, 122, 3301-3313.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Mukerjee, A.K. and Srivastava, R.C., 1973, Synthesis, 327-346.

Okay, G., 1999, Organik Kimya, Bilim Kitap Evi,

Ohtani, B., Osaki, H., Nishimoto, S. and Kagiya, T., 1985, Department of hydrocarbon chemistry, 606.

Pandeya, S.N., Sriram, D., De Clercq, E., Pannecouque, C., Witvrouw, M., 1998, Indian J. Pharm. Sci., 60, 207.

Parashar, R.K., Sharma, R.C., Kumar, A. and Mohan, G., 1988, Inorg. Chim. Acta, 151, 201.

Patai, S., 1970, Chemistry of the carbon-nitrogen double bond, Willey, Newyork.

Piscopo, E., Diurno, M.V., Gogliardi, R., Cucciniello, M., Veneruso, G., 1981, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 63, 827.

Rajakantoanina, V., Phung, N.K.P., Jaureguiberry, G., 2000, Parasitol. Res., 86, 665-668.

Reinhoudt et. al., 1989, Tetrahedron, 45, 3131-3138.

Rylander, P.N., 1967, Catalytic hydrogenation over platinum metals, Academic Press, Inc. Newyork, 291, 303.

Robinson et. al., 1998, J. Het. Chem., 35, 65.

Royer, R.E., Deck, L.M., Jagt, T.J.V., Martinez, F.J., Mills, R.G., Young, S.A., Jagt, D.L.V., 1995, J. Med. Chem., 38, 2427.

Sharma, N. and Zutshi, K., 1988, Trans Saest., 23 (4), 393-6.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Shibata, 1997, Synthesis, 13211-1324.

Siepak, J., Polish, J., 1985, Chem., 59, 651.

Smith, R.F. and Walker, L.E., 1962, J. Org. Chem., 27, 4372.

Smith, R.F., Abbricht, J.A. and Waring, A.M., 1966, J. Org. Chem., 31, 4100.

Solomons, T.W.G., 1990, Org. Chem.

Solomons, G., 2002, Org. Chem.

Stamhuis, E.J. and Maas, W., 1965, J. Org. Chem., 30, 2156.

Stamhuis, E.J., 1969, In cook, Enamines, Marcel Dekker, Inc. New York, 101-103.

Stolc, S., 1999, Life Sci., 65, 1943.

Stork, et. al., 1971, JOC., 36.

Streyer, L., 1995, Biochemistry, Freeman: New York,

Sun, F., Xing, Q.Y., 1989, J. Nat. Prod., 52, 1180.

Sundberg, R.J., 1996, In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Katritzky, A.R.,
Rees, C.W., Eds., Oxford: Pergamon, Vol. 4, pp 370-376.

Tfelt-Hansen, O., De Vries, P., Saxena, P.R., 2000, Drugs, 60, 1259.

Uyar, T., 1998, Organik Kimya, Palme Yayınları.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Uyar, T., Organik Kimya, Palme Yayınları, 2005.

Quintana, P.J.E., Peyster, A.D., Klatzke, S., Park, H.J., 2000, *Toxicol. Lett.*, 117, 85-94.

Wild, D., Toth, G., Humpf, H.U., 2003, *J. Agric. Food Chem.*, 51, 5493.

Vanden Eynde, J.J., Mayence, A., Maquestiau, A., 1992, *Tetrahedron*, 48, 463.

Vanden Eynde, J.J., Delfosse, F., Mayence, A., Van Haverbeke, Y., 1995, *Tetrahedron*, 51, 6511.

Vanden Eynde, J.J. and Mayence, A., 2003, *A. Molecules*, 8, 831.

Vicini, P., Geroikaki, A., Incerti, M., Busonera, B., Poni, G., Cabras, C.A., La Colla, P., 2003, *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 11, 4785-4789.

Villacampa et. al., 1994, *Tetrahedron*, 50, 10047-10054.